

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
und Toxikologie der Firma C.H. Boehringer Sohn/
Ingelheim (Leitung: Prof. Dr.med. H. Stötzer)

Morphometrische und histologische Unter-
suchungen an der Nebenniere der Ratte
unter Berücksichtigung des Alters.

Michael Andres

1975

Aus der Abteilung für Experimentelle Pathologie
und Toxikologie der Firma C.H. Boehringer Sohn/
Ingelheim (Leitung: Prof. Dr.med. H. Stötzer)

eingereicht über

den Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Patho-
logische Anatomie (Prof. Dr. v. Sandersleben) am
Institut für Tierpathologie der Universität München.

Morphometrische und histologische Unter-
suchungen an der Nebenniere der Ratte
unter Berücksichtigung des Alters.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Michael Andres

aus
Jannowitz/Kr. Hirschberg

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. B. Vollmerhaus
Referent: Prof. Dr. J. von Sandersleben
Korreferent: Prof. Dr. P. Walter

Tag der Promotion: 21. Februar 1975



I N H A L T S O B E R S I C H T

	<u>Seite</u>
A. EINLEITUNG	1
B. LITERATUROBERSICHT	2
a. Historischer Überblick der Nebennierenforschung	2
b. Die Nebenniere der Ratte	3
c. Angiologische Verhältnisse	6
d. Altersveränderungen	8
C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	9
a. Material und Methodik	9
1. Tiermaterial	9
2. Versuchsanordnung	9
3. Herstellung der Präparate und lichtmikroskopische Untersuchung	10
4. Morphometrie	10
5. Statistische Methoden	11
b. Ergebnisse	12
1. Körper- und Nebennierengewichte	12
2. Morphometrie	13
3. Histologische Befunde	27
D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	51
E. ZUSAMMENFASSUNG	59
F. LITERATURVERZEICHNIS	66



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551923_0007

A. EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Population von Albinoratten auf altersabhängige morphologische Veränderungen der Nebennieren, insbesondere der Rinde, lichtmikroskopisch untersucht.

Diese Aufgabe bot sich an, da für die chronische Toxikologie altersbedingte Veränderungen an innersekretorischen Organen von großer Wichtigkeit sind und bisher nur wenige Arbeiten veröffentlicht wurden, in denen die Untersucher Altersveränderungen an der Rattennebenniere kontinuierlich verfolgten und dabei geschlechtsspezifische Merkmale aufzeigten. Die meisten Arbeiten beziehen sich auf den prae-natalen und einen postnatalen Zeitraum von 12 Wochen, da die Wachstumsprozesse der Ratte etwa bis zu diesem Zeitpunkt das pubertäre Stadium erreicht bzw. überschritten haben (WENZEL, 1971).

Auf Grund der Tatsache, daß sehr oft bei älteren Ratten, insbesondere bei den weiblichen Tieren, Gefäßveränderungen unbekannter Ätiologie an den Nebennieren zu beobachten sind, richtete sich das Interesse in den vorliegenden Untersuchungen nicht nur auf die morphometrischen Ergebnisse, sondern auch auf die Entstehung und das Vorkommen dieser angiologischen Veränderungen. Tumoren blieben bei diesen Untersuchungen unberücksichtigt.

B. LITERATUROBERSICHT

a. Historischer Überblick der Nebennierenforschung:

Dieser Arbeit soll ein kurzer historischer Abriß über die wichtigsten Ereignisse der Nebennierenforschung vorangestellt werden. Weitere Einzelheiten können in der umfassenden Literaturzusammenstellung von BACHMANN (1954) nachgelesen werden.

Zur Nebennierenforschung läßt sich bemerken, daß intensive Bemühungen erst relativ spät, am Ende des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts begannen. Die Ursache dafür dürfte die späte Entdeckung der Nebennieren gewesen sein; 1563 durch den römischen Anatom Bartolomeo Eustachio.

Erst DE BORDEU (1751), SCHMIDT (1784), BERTHOLD (1849) und VULPIAN (1856) erkannten das Problem der "Inneren Sekretion".

BERGMANN (1839) TODD u. BOWMANN (1839), REMAK (1847) und KÖLLIKER (1854) beschäftigten sich mit den Zusammenhängen zwischen Nebennieren und Nervensystem, die schließlich von BALFOUR (1878) auf Grund der Ontogenese der Nebennieren bewiesen werden konnten.

Mitte des 19. Jahrhunderts erhielt die Nebennierenforschung neue Anregungen von ADDISON (1855) durch seine Beobachtungen der Bronzehautkrankheit, die er mit einer Nebennierenrindeninsuffizienz in Zusammenhang brachte. 1856 konnte BROWN-SÉQUARD im Tierversuch die Lebensnotwendigkeit der Nebennieren nachweisen. Durch ARNOLD (1866) wurde die klassische und bis heute noch gültige Zonierung der Nebennierenrinde (NNR) definiert.

Mit der Entdeckung des Adrenalins durch TAKAMINE und ALDRICH (1901) rückte das Nebennierenmark mehr in den Mittelpunkt des Interesses, bis die Forscher KENDALL, WINTERSTEINER und namentlich REICHSTEIN (1934-1936) die Chemie der Rindenwirkstoffe weitgehend aufklären konnten und damit die physiologische bzw. endokrinologische Bedeutung auch der Nebennierenrinde unterstrichen. Inzwischen, (1932) wurde von CUSHING das Syndrom der Überfunktion des Hypophysen-Nebennierensystems beschrieben. LI und SAYERS (1942) isolierten das NNR-stimulierende Hormon der Hypophyse, das ACTH. Mit der Lehre vom allgemeinen Adaptationssyndrom (SELYE, 1946) wurden Anpassungen des Organismus und einzelner Organe, insbesondere der Nebenniere, bei Stress-Situationen verständlich gemacht.

1962 konnten HOFMANN, LI und SCHWYZER die Konstitution des ACTH aufklären.

b. Die Nebenniere der Ratte

Sichtet man die Literatur bezüglich der feineren Morphologie der Rattennebennieren, so ist festzustellen, daß zwar die 3-Zonen-Theorie der Nebennierenrinde nach ARNOLD (1866) auch hier ihre Berechtigung hat, sich aber nach den Untersuchungen anderer Histologen teilweise als ungenügend erwies. So beschreiben einige Autoren an der Rattennebenniere eine lipophobe Zone zwischen der Z. glomerulosa und Z. fasciculata (JACKSON, 1919; ENGSTRÖM, 1936; VAN DORP u. DEANE, 1949; YOFFEY u. BAXTER, 1949; JAYNE, 1957; elektr. mikrosk.: SABATINI u. DE ROBERTIS, 1961), die unterschiedlich benannt wird: "Grenzschicht", "transitional Zone" und "Intermedia". TOBIN u. WHITEHEAD (1942) sprechen in ihrer Arbeit direkt von 4 Zonen der NNR.

PROPST u. MÖLLER (1966) sind der Ansicht, auf Grund ihrer elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß eine weitere Unterteilung der Ratten-NNR jedoch nicht nötig sei, obwohl sogar zwischen den Einzelzonen Übergangsphasen beobachtet werden können. In den HE-Präparaten sind die Z. glomerulosa, Z. fasciculata und Z. reticularis gut abzugrenzen. Nur in den ersten Lebenswochen junger Ratten ist eine histologische Abgrenzung einer Z. reticularis von mehreren Autoren angezweifelt worden.

Im Gegensatz zu JACKSON (1919) und CROOKE u. GILMOUR (1938), die schon am 1. bzw. 4. Lebenstag Reticulariszellen beschreiben, sieht ENGSTRÖM (1936) erst ab der 4. Woche (♀) bzw. 5. - 7. Woche (♂) eine Z. reticularis. MITCHELL (1948) grenzt erst in der 6. und DHOM, v. SEEBACH u. STEPHAN (1971) erst in der 7. Lebenswoche eine Z. reticularis ab.

Umstritten ist auch das Problem der Zonenentstehung und -regeneration. Schon seit langem (GOTTSCHAU, 1883; JACKSON, 1919 u.a.) wird die Gottschau'sche Hypothese (BACHMANN, 1954) einer zentripetalen Migration der Zellen diskutiert. So scheinen die Befunde von CROOKE u. GILMOUR (1938) an hypophysektomierten Ratten, von BLUMENFELD (1939) an ovarioektomierten Ratten, diese Theorie zu unterstützen. In beiden Veröffentlichungen werden verstärkte Zelldegenerationen in der Z. reticularis neben einer Verkleinerung der Fasciculatazellen beschrieben. Auch bei seinen licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Nebennierenrinde neugeborener Ratten schließt NUSSDORFER (1969) auf Grund der beobachteten Übergangsphasen eine zentripetale Zellmigration nicht aus, während mit Hilfe der Autoradiographie einige Autoren (HUNT u. HUNT, 1964; PAPPRITZ, TRIEB u. DHOM, 1972) nachweisen konnten, daß eine zentripetale Migration von Zellelementen auszuschließen ist. Vielmehr soll durch DNS-Synthese und mitotische Zellteilung ein Zellersatz im gesamten Interrenale möglich sein, wobei sich jedoch die Z. glomerulosa

als eigentliches Proliferationsblastem heraushebt (STÜCKER, KABUS u. DHOM, 1964; PAPPRITZ, TRIEB u. DHOM, 1972). Einige Autoren halten es für möglich, daß die Bindegewebskapsel als Bildungsstätte für differenzierte Zellen in Frage kommen könnte (ZWEMER, WOTTON u. NORKUS, 1938; BAKER u. BAILLIF, 1939; LUX, HIGGINS u. MANN, 1937). Hingegen konnte BACHMANN (1939) bei seinen Untersuchungen ein subkapsuläres Blastem nachweisen, was jedoch von PROPST u. MÖLLER (1966) an der Ratte nebenniere elektronenmikroskopisch nicht bestätigt werden konnte.

TONUTTI (1941) beobachtete an hypophysenlosen Ratten eine auffallend dicke Kapsel, die er in eine kernärmere Außen- und in eine kernreichere Innenlage unterteilte. Letztere, einschließlich der Z. glomerulosa und des äußeren Anteils der Z. fasciculata, werden von ihm als "äußeres Transformationsfeld" der Nebennierenrinde (NNR) angesehen, wobei "Zellersatz und Zellumwandlung" nebeneinander hergehen können. Ähnliche Vorgänge werden von TONUTTI (1941) an der Rinden-Mark-Grenze beobachtet. Eine anscheinend völlig neue "indifferente Zone" scheint durch die Hypophysektomie hier zu entstehen. Diese Zone enthält viele Bindegewebszellen mit anscheinend degenerierenden Rindenzellen. Sie wird von Tonutti als "inneres Transformationsfeld" bezeichnet.

Von den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Nebennieren dürfte das größere Nebennierengewicht der weiblichen Ratten am längsten bekannt sein (HATAI, 1913; JACKSON, 1913; DONALDSON, 1924 u.a.). Ursache dafür ist die beim weiblichen Tier kürzere biologische Halbwertszeit des Corticosterons (GLENISTER u. YATES, 1961; KITAY, 1961) und eine daraus resultierende höhere Sekretionsrate mit relativer Hypertrophie der Fasciculatazellen (DHOM, v. SEEBACH u. STEPHAN, 1971). Die autoradiographischen Studien zeigten keine Geschlechtsdifferenzen in der Proliferationsaktivität der NNR-Zellen (PAPPRITZ, TRIEB u. DHOM, 1972), womit eine geschlechtsgebundene Hyperplasie ausgeschlossen werden kann.

c. Angiologische Verhältnisse:

Makroskopisch:

Die arterielle Versorgung der Rattennebenniere wird unterschiedlich beschrieben.

SCHNEPPENHEIM u. HUHN (1955) beschreiben zwei Arterien aus der Aorta, die sich vor dem Eintritt in die Nebennierenkapsel in 8 - 12 kleinere Äste aufteilen.

HARRISON (1951) sah arterielle Zuflüsse aus den Aa. renales, phrenicolumbales und lumbales, während BOOZ (1962) einen Seitenunterschied der arteriellen Nebennierenversorgung fand. Danach wird die rechte NN (Nebenniere) von medialen und caudalen Ästen aus der A. suprarenophrenico-abdominalis, der A. renalis, versorgt. Dagegen erhält die linke NN sowohl direkt aus der Aorta kleinere Äste, als auch aus der A. phrenico-abdominalis. Die A. phrenico-abdominalis entspringt aus der Aorta.

Mikroskopisch:

Untersuchungen des feineren NN-Gefäßsystems wurden schon im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts vorgenommen. NAGEL (1836) konnte mit Hilfe der Injektionsmethode die Rindengefäße darstellen. Auch ARNOLD (1866) bediente sich dieser Technik. Die klassische Zonierung der NNR stützt sich nicht nur auf die Bindegewebsverhältnisse, sondern auch wesentlich auf den Verlauf der Rindengefäße. Eine grundlegende Untersuchung der NN-Gefäße des Hundes wurde von FLINT (1900) vorgenommen. Er klassifizierte die Gefäße und unterschied 1.) kapsuläre Arterien, 2.) unverzweigte Arterien, die direkt zum Mark ziehen; 3.) corticale Arterien, die in verschiedenen Tiefen der Rinde als Kapillaren enden und 4.) ein kapilläres System des kapsulären Plexus, das bis zur juxtamedullären Rindenzone zieht, um dort der Markvene durch die Rinde strömendes Blut zuzuführen. Sowohl die Autoren BENNETT u. KILHAM (1940)

an der Katze, als auch GERSH u. GROLLMAN (1941) an der Maus und der Ratte, beschreiben eine subkapsuläre Plexusbildung, was auch in späteren Arbeiten (LEVER, 1952; PAULY 1957; BOOZ, 1962) an der Rattennebenniere bestätigt wurde, während ein kapsulärer Plexus von diesen Autoren nicht gesehen wird. GERSH u. GROLLMAN (1941) und LEVER (1952), beschreiben u.a. eine weitere arterielle Versorgungsform an der Ratte: Vom subkapsulären Plexus aus gehen Gefäße schlaufenartig durch die Rinde, um im subkapsulären Plexus wieder zu enden. Die selben Beobachtungen machten auch BENNETT u. KILHAM (1940) an der Katzennebenniere.

Bei genaueren Untersuchungen der NNR-Gefäßverhältnisse bei der Ratte kann man feststellen, daß nur wenige der nachweisbaren Gefäße als Arterien anzusprechen sind, denn im wesentlichen handelt es sich um Sinusoide, die das Parenchym der NNR und des NNM's (Nebennierenmark) durchziehen. Der Verlauf der Sinusoide ist in der Glomerulosa, in der auch noch mehrere Arterien auszumachen sind, "knäuelartig". In der Z. fasciculata findet man einen geordneten, radiären Verlauf der Sinusoide, die nur aus einem Endothelschlauch bestehen und dem NNR-Parenchym anliegen. In der Z. reticularis nehmen diese Gefäße eine gewundene Verlaufsrichtung an und enthalten auch teilweise mehr kollagene Anteile (BOOZ, 1962). Einige Gefäße, vermehrt von Bindegewebe umhüllt, ziehen ohne Verästelung durch die NNR, um sich im Markbereich in kapilläre Äste aufzuspalten (GERSH u. GROLLMAN, 1941 u.a.).

Das Abflußgebiet der Rattennebenniere besteht aus der zentralen Markvene, die ebenfalls nur aus einem Endothelschlauch besteht, und einer sehr dünnwandigen Vena suprarenalis, die praktisch eine Verlängerung der Markvene darstellt. Die V. suprarenalis verbindet sich mit der V. phrenicoabdominalis und beide münden über ein Verbindungsstück in die V. cava caudalis (BOOZ, 1962).

d. Altersveränderungen:

Altersveränderungen der Rattennebennieren werden nur von wenigen Autoren beschrieben.

BACA u. CHIODI (1965) und YAEKEL (1946) stellten bei älteren Ratten beträchtlich höhere Nebennierengewichte fest. Histologische Veränderungen an den Nebennieren älterer Ratten beschrieben ENGSTRÖM (1936) und JAYNE (1956). JAYNE (1956) konnte im Gegensatz zu ENGSTRÖM (1936), der eine Verminderung der Pigmentablagerungen in den Zellen der NNR im hohen Alter beobachtete, eine verstärkte Pigmentierung sehen. Nach ENGSTRÖM (1936) soll sie von außen nach innen zunehmen. Sinusoidale Ektasien wurden von ENGSTRÖM (1936) in der Z. reticularis alter Rattenweibchen festgestellt, nähere Angaben werden von ihm nicht gemacht.

JAYNE (1956) beschreibt Rindenzelldegenerationen, einen Lipoidschwund und eine Atrophie der Fasciculatazellen als Altersveränderungen. Sowohl JAYNE (1956), als auch TOBIN u. WHITEHEAD (1942) haben eine Verschmälerung der Z. reticularis beobachtet. Bei 300 Tage alten männlichen Ratten konnte YAEKEL (1946) eine Verminderung des Rindenvolumens feststellen. Außerdem wurden von ihr, hauptsächlich bei männlichen Tieren, Markhyperplasien beschrieben.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a. Material und Methodik:

1. Tiermaterial:

Als Versuchstiere wurden 132 Albino-Ratten (66 ♀ und 66 ♂) des Auszuchtstammes CHbb THOM (SPF) der Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/ Riss, verwendet. Die jüngsten Tiere waren 4 Wochen und die ältesten Tiere 110 Wochen alt. Abgesehen von der Saugperiode, wurden die Tiere einzeln in Makrolonkäfigen des Typs III mit einer Bodenfläche von 850 cm² in fensterlosen, vollklimatisierten Räumen gehalten. Die Raumtemperatur betrug 23°C ± 1°, relative Luftfeuchtigkeit 55% ± 3, Hell-Dunkel-Rhythmus 12:12 Stunden, bei mittlerer Beleuchtungsstärke von 60 Lux. Um Schreckreaktionen zu vermeiden wurde während eines Teiles der Arbeitszeit Radiomusik benutzt.

2. Versuchsanordnung:

Es wurden 11 Altersgruppen mit je 12 Tieren (6♂ + 6♀) gebildet. Eine tabellarische Übersicht soll die vorgenommene Aufteilung verdeutlichen:

Alter (Wo)	♂	♀	Alter (Wo)	♂	♀
4	6	6	44	6	6
8	6	6	52	6	6
11	6	6	72	6	6
17	6	6	94	6	6
29	6	6	110	6	6
36	6	6			

Zusammen: 132 Tiere

3. Herstellung der Präparate und lichtmikroskopische Untersuchung:

Nach der Bestimmung des Lebendgewichtes (in g) wurden die Versuchstiere während einer Pentobarbitalnarkose durch Entbluten getötet. Nach der Entnahme erfolgte die gemeinsame Bestimmung des Frischgewichtes (in mg) der Nebennieren. Darauf Fixierung nach STIEVE (Sublimat-Formol-Eisessig) und Einbettung in Paraplast. Anfertigung von 5 μ dicken Stufenserien aus mehreren Ebenen beider Nebennieren. Färbungen: HE-, Azan-, Masson/Goldner- und Berliner Blaufärbung. Von 12 Kontrolltieren, die zusätzlich untersucht wurden, sind NN-Gefrierschnitte mit Fettrot 7B und Sudan-Schwarz 8 angefertigt worden, um über den Lipoidgehalt in den einzelnen Zonen eine Aussage machen zu können.

Die histologische Beurteilung wurde mit einem Lichtmikroskop der Firma Carl ZEISS vorgenommen. Die Fotografien sind mit Hilfe eines Fotomikroskops II von der Firma Carl ZEISS durchgeführt worden.

4. Morphometrie:

Für die Morphometrie wurden jeweils drei Ebenen im Bereich der Äquatorialebene ausgesucht. Als Vergrößerungsgerät diente das Visopan der Firma Reichert (Austria). Benutzt wurde das 10er Objektiv und ausgemessen wurden die Präparate auf der Plexiglasprojektionsscheibe in mm, wobei 1 mm 7,5 μ im Präparat entspricht.

Auf diese Weise wurden sämtliche Schichten (Kapsel, Glomerulosa, Fasciculata, Reticularis) und das Mark gemessen und ausgewertet.

Die Nebennierenschichten wurden an 4 gegenüberliegenden Stellen einzeln gemessen, das Mark nur zweimal, jedesmal in der Längs- und in der Querrichtung, so daß man pro Nebennierschnitt 18 Einzelmessungen erhielt. Da jedoch mit drei Ebenen gearbeitet wurde, ergaben sich pro Tier für beide Nebennieren 108 Einzelmessungen.

5. Statistische Methoden:

(Vorgeschlagen von Herrn Dr. Knappen, Arbeitsbereich
Biometrie für Pharmakologie und Toxikologie der
Fa. CHBS/Ingelheim)

Die in den einzelnen Altersabschnitten bei den männlichen und weiblichen Ratten festgestellten Werte sind in den entsprechenden Tabellen mit ihrem Stichprobenumfang (n), ihrem arithmetischen Mittelwert ($\bar{x}$) und der Standardabweichung (s) wiedergegeben. Für die biometrische Auswertung der Altersabhängigkeit und der Geschlechtsunterschiede mußten die Meßwerte logarithmisch transformiert werden, da ein deutlicher Zusammenhang zwischen Mittelwert und Standardabweichung besteht. Nach dieser Transformation ergaben sich im Bartlett-Test keine Abweichungen von der Homogenität der Varianzen. Mit der Methode der kleinsten Quadrate wurden den Meßwerten je Geschlecht in Abhängigkeit vom Alter Polynome angepaßt. Ausgehend von Polynomen 5. Grades erfolgte ein sukzessiver Abbau bis zum linearen Ansatz. Der Beitrag jeden Abbauschrittes wurde mit dem F-Test auf Signifikanz geprüft. Die Polynome des Grades, über welchen hinaus keine signifikante Verbesserung der Anpassung bestand, diente zur graphischen Darstellung der Altersabhängigkeit der verschiedenen Parameter.

Mit einer zweifachen Varianzanalyse, die ungleiche Besetzungszahlen in den einzelnen Zellen berücksichtigt, wurde der Einfluß des Alters, des Geschlechts und der Wechselwirkung zwischen diesen beiden Faktoren geprüft.

b. Ergebnisse:

1. Körper- und Nebennierengewichte:

Vor der Tötung wurden von sämtlichen Tieren die Körpergewichte (KG) bestimmt. In Tab. 1 ist das KG (g) in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht wiedergegeben. Der altersabhängige KG-Verlauf ist in Abb. 1 dargestellt. Bei beiden Geschlechtern steigt das KG bis etwa zur 20. Lebenswoche steil an, um sich im weiteren Verlauf nur noch geringfügig zu ändern.

Die Verlaufskurven sind durch Polynome 5. Grades beschrieben. Auf Grund der sehr hoch-signifikanten Wechselwirkung in der zweifachen Varianzanalyse können die Verlaufskurven nicht als parallelverlaufend angesehen werden ($P < 0,001$). Mit zunehmendem Alter von der 4. bis etwa zur 20. Lebenswoche vergrößern sich die Differenzen zwischen den Verlaufskurven.

Bei beiden Geschlechtern ist ein geringfügiger Gewichtsverlust etwa nach der 90. Woche zu verzeichnen. Zu allen Zeitpunkten liegt das KG der männlichen Tiere über dem der weiblichen.

Nach der Entnahme der Nebennieren wurden diese präpariert und das Frischgewicht beider NN zusammen bestimmt. In der Tab. 2 sind die NN-Gewichte für beide Geschlechter in den einzelnen Altersklassen zusammengestellt. Aus der Abb. 2 ist der Verlauf der NN-Gewichte in Abhängigkeit vom Lebensalter zu ersehen. Auch hier wird der Verlauf durch ein Polynom 5. Grades beschrieben. Ähnlich wie beim KG steigen

bei beiden Geschlechtern die Gewichte bis etwa zur 20. Lebenswoche steil an, um danach in einem engeren Bereich zu variieren. Dabei fallen zunächst bei beiden Geschlechtern bis etwa zur 44. (σ^*) und 52. (ϕ) Lebenswoche die NN-Gewichte etwas ab, um danach bei den weiblichen Tieren stetig bis zum Versuchsende und bei den männlichen Tieren bis zur 72. Woche anzusteigen. Die sehr hochsignifikante Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht äußert sich darin, daß zuerst die NN der männlichen Tiere, später die der weiblichen Tiere schwerer sind, wobei ein Schnittpunkt der Verlaufskurven etwa in der 8. Lebenswoche liegt ($P < 0,001$).

2. Morphometrie:

a. Kapsel:

Die Schichtdicke der Kapsel wird in der Tab. 3 wiedergegeben. Der altersabhängige Kurvenverlauf für die beiden Geschlechter ist in der Abb. 3 graphisch dargestellt. Hier, wie auch bei den anderen morphometrischen Meßergebnissen folgen die altersabhängigen Kurvenverläufe Polynomen 5. Grades. Bei den männlichen Tieren nimmt die Schichtdicke der Kapsel im Laufe des Untersuchungszeitraumes kontinuierlich zu. Nur zwischen der 72. und 110. Woche ist die Zunahme gering. Bei den weiblichen Tieren dagegen wird in der 52. Woche ein Maximum erreicht, danach fallen die Werte deutlich ab und erreichen etwa zur 94. Woche ein Minimum, um in der 110. Woche einen sehr hohen Wert zu erreichen. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht ist dadurch gegeben, daß sich die altersabhängigen Verlaufskurven mehrmals schneiden und bei den weiblichen Tieren zwischen der 72. und 94. Woche ein starker Abfall der Werte besteht ($P < 0,05$).

b. Z. glomerulosa:

In Tab. 4 ist eine Zusammenstellung der Ergebnisse der Schichtdickenmessungen für die Z. glomerulosa wiedergegeben. Der Verlauf der Werte in Abhängigkeit vom Lebensalter ist der Abb. 4 zu entnehmen. Bei zunächst geringer Veränderung bis etwa zur 36. Lebenswoche fallen bei beiden Geschlechtern danach die Meßwerte für die Z. glomerulosa deutlich ab. Auf Grund der hochsignifikanten Wechselwirkung in der zweifachen Varianzanalyse ist kein gleichartiger Kurvenverlauf für beide Geschlechter gegeben ($P \leq 0,01$). Die Werte der männlichen Tiere liegen zu allen Zeitpunkten über denen der weiblichen Tiere, wobei die Differenzen zwischen beiden Geschlechtern unterschiedlich sind.

c. Z. fasciculata:

In Tab. 5 erfolgt eine Wiedergabe der Meßergebnisse der Fasciculatadicke, getrennt nach Alter und Geschlecht. Die Abb. 5 zeigt den Verlauf der Meßwerte in Abhängigkeit vom Lebensalter.

Bei beiden Geschlechtern ergibt sich ein Kurvenverlauf, der nach der 1. Wachstumsphase in der 11. Woche ein Maximum und in der 44. (♀) bzw. 52. (♂) Woche ein Minimum zeigt. Allerdings ist hier die Z. fasciculata der weiblichen Tiere (500 μ) etwa um 140 μ breiter als die der männlichen (360 μ). Danach erfolgt bei beiden Geschlechtern ein 2. Wachstumsschub, der bei den weiblichen Tieren bis zur 110. Woche anhält, während er bei den männlichen Tieren nur bis zur 94. Woche zu beobachten ist. Bis zum Ende der Untersuchung fällt die Kurve (♂) wieder auf 450 μ ab. Dies wird auch durch eine sehr hochsignifikante Wechselwirkung in der zweifachen Varianzanalyse bestätigt ($P \leq 0,001$).

d. Z. reticularis:

Die Schichtdicke der Z. reticularis ist mit ihren Meßwerten

männliche Tiere:

weibliche Tiere:

Alter	n	$\bar{x}$	s	Alter	n	$\bar{x}$	s
4	6	82.17	6.40	4	6	66.33	9.16
8	6	205.50	18.23	8	6	172.67	11.78
11	6	316.50	34.98	11	6	195.83	14.84
17	6	371.33	17.24	17	6	234.33	14.60
29	6	466.00	60.00	29	6	267.50	10.10
36	6	486.83	28.98	36	6	278.67	16.96
44	6	518.67	48.12	44	6	318.83	21.94
52	6	529.67	60.35	52	5	287.20	39.79
72	6	640.00	37.51	72	5	291.80	37.37
94	6	629.00	87.45	94	5	332.60	17.17
110	5	581.00	31.67	110	6	315.33	17.28

Tab. 1: Körpergewichte (g) der männlichen und weiblichen Tiere mit Stichprobenumfang (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

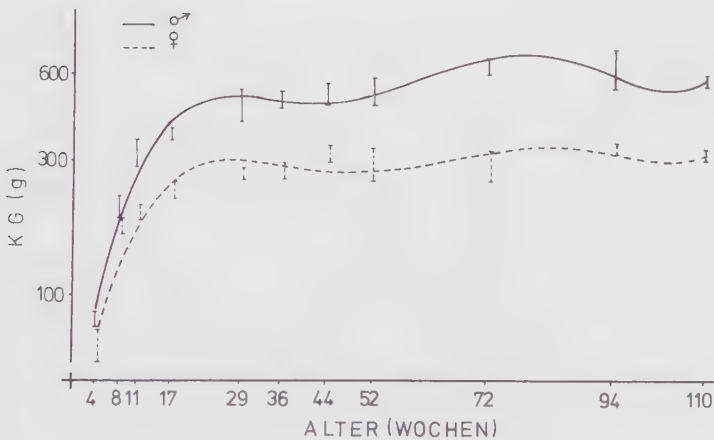


Abb. 1: Altersabhängiger Verlauf der mittleren Körpergewichte (KG) männlicher und weiblicher Ratten.

Ergebnisse der statistischen Auswertungen: Körpergewicht
(log transformiert)

Varianz-Analysen der polynomialen Regressionsfunktionen:

Variationsursache	männlich				weiblich			
	FG	Sq	MQ	F-Wert	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	64	4,3208	0,06751		62	2,4887	0,04014	
linearer Anteil	1	2,1549	2,1549	712,96***	1	1,0195	1,0195	244,43***
quadrat. Anteil	1	1,1415	1,1415	377,67***	1	0,6258	0,6258	150,04***
kubischer Anteil	1	0,3099	0,3099	102,55***	1	0,2868	0,2868	68,76***
Anteil 4. Grades	1	0,3394	0,3394	112,29***	1	0,2382	0,2382	57,11***
Anteil 5. Grades	1	0,1968	0,1968	65,12***	1	0,0809	0,0809	19,34***
Rest	59	0,1783	0,00302		57	0,2377	0,00417	

Regressionsgleichungen:

männlich:

$$Y = 1,505 + 0,134x - 0,00556x^2 + 0,000105x^3 - 0,000000904x^4 + 0,00000000287x^5$$

weiblich:

$$Y = 1,537 + 0,103x - 0,00415x^2 + 0,0000752x^3 - 0,000000623x^4 + 0,00000000192x^5$$

Varianz-Analyse über Alter und Geschlecht:

Variationsursache	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	127	8,393	0,066	
Alter	10	6,430	0,643	
Geschlecht	1	1,539	1,539	
Wechselwirkung	10	0,175	0,017	11,11***
Rest	106	0,167	0,002	

männliche Tiere:

weibliche Tiere:

Alter	n	$\bar{x}$	s	Alter	n	$\bar{x}$	s
4	6	25.93	4.34	4	6	21.62	3.10
8	6	48.60	8.63	8	6	50.95	3.97
11	6	59.88	5.01	11	6	67.95	6.18
17	6	60.10	5.74	17	6	80.37	3.80
29	6	50.12	3.91	29	6	76.92	10.76
36	6	60.37	7.84	36	6	79.08	13.30
44	6	54.25	7.43	44	6	76.60	12.70
52	6	49.83	8.37	52	5	92.82	13.68
72	6	64.72	7.69	72	5	58.48	14.21
94	4	59.85	8.57	94	5	97.88	17.71
110	5	58.86	9.25	110	6	113.02	41.67

Tab. 2: Nebennierengewichte (mg) der männlichen und weiblichen Tiere mit Stichprobenumfang (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

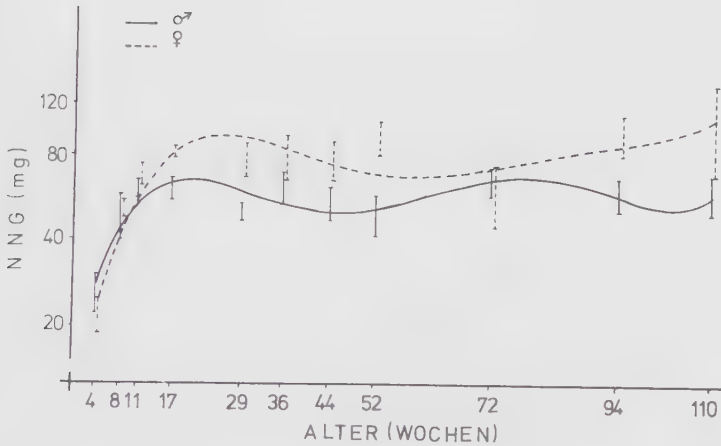


Abb. 2: Altersabhängiger Verlauf der mittleren NN-Gewichte männlicher und weiblicher Ratten.

Ergebnisse der statistischen Auswertungen: Nebennierengewicht
(log transformiert)

Varianz-Analysen der polynomialen Regressionsfunktionen:

Variationsursache	männlich				weiblich			
	FG	SQ	MQ	F-Wert	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	62	0,9054	0,01460		62	2,4660	0,03977	
linearer Anteil	1	0,1518	0,1518	31,29***	1	0,7896	0,7896	77,41***
quadrat. Anteil	1	0,0842	0,0842	17,35***	1	0,2020	0,2020	19,80***
kubischer Anteil	1	0,0593	0,0593	12,21***	1	0,5436	0,5436	53,29***
Anteil 4. Grades	1	0,1884	0,1884	38,83***	1	0,3004	0,3004	29,45***
Anteil 5. Grades	1	0,1452	0,1452	29,93***	1	0,0490	0,0490	4,81*
Rest	57	0,2766	0,00485		57	0,5814	0,0102	

Regressionsgleichungen:

männlich:

$$Y = 1,144 + 0,0922x - 0,00441x^2 + 0,0000891x^3 - 0,000000794x^4 + 0,00000000258x^5$$

weiblich:

$$Y = 1,052 + 0,102x - 0,00397x^2 + 0,0000671x^3 - 0,000000516x^4 + 0,00000000150x^5$$

Varianz-Analyse über Alter und Geschlecht:

Variationsursache	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	125	3,787	0,030	
Alter	10	2,460	0,246	
Geschlecht	1	0,416	0,416	
Wechselwirkung	10	0,389	0,039	8,17***
Rest	104	0,495	0,005	

männliche Tiere:

weibliche Tiere:

Alter	n	$\bar{x}$	s	Alter	n	$\bar{x}$	s
4	6	1.31	0.13	4	6	1.53	0.20
8	6	1.76	0.29	8	6	1.76	0.28
11	6	1.96	0.34	11	6	2.18	0.27
17	6	2.49	0.17	17	6	2.26	0.45
29	6	2.52	0.32	29	6	2.92	0.37
36	6	3.15	0.39	36	6	2.96	0.55
44	6	3.04	0.29	44	6	3.32	0.20
52	6	3.45	0.46	52	5	3.70	0.38
72	6	3.83	0.37	72	5	3.50	0.89
94	6	3.90	0.66	94	5	2.94	0.44
110	5	4.05	0.51	110	5	4.52	0.80

Tab. 3: Meßergebnisse der Kapsel der männlichen und weiblichen Tiere mit Stichprobenumfang (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

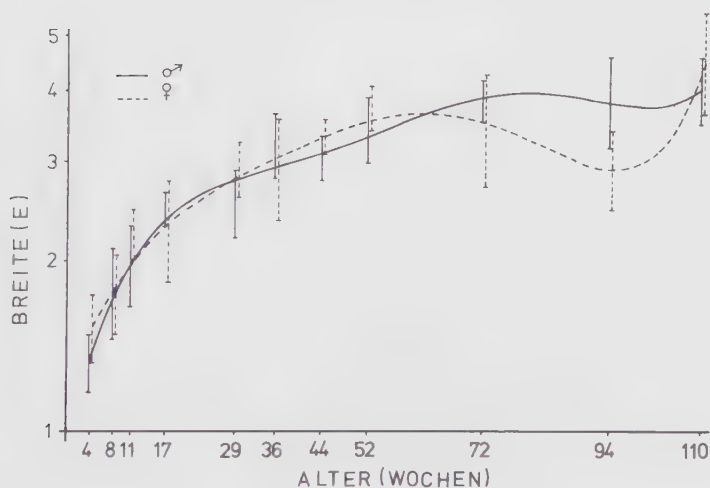


Abb. 3: Altersabhängiger mittlerer Kapseldurchmesser der NN männlicher und weiblicher Ratte. Die Breite der Kapsel wurde in Meßeinheiten (E) angegeben. (1 E $\approx$ 7,5 μ)

Ergebnisse der statistischen Auswertungen: Kapsel
(log transformiert)

Varianz-Analysen der polynomialen Regressionsfunktionen:

Variationsursache	männlich				weiblich			
	FG	SQ	MQ	F-Wert	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	64	1,667	0,0261		61	1,3743	0,0225	
linearer Anteil	1	1,1247	1,1247	316,55***	1	0,7617	0,7617	161,43***
quadrat. Anteil	1	0,2578	0,2578	72,56***	1	0,1871	0,1871	39,65***
kubischer Anteil	1	0,0369	0,0369	10,39**	1	0,1218	0,1218	25,81***
Anteil 4. Grades	1	0,0169	0,0169	4,75*	1	0,0189	0,0189	4,01(*)
Anteil 5. Grades	1	0,0216	0,0216	6,07*	1	0,0205	0,0205	4,34*
Rest	59	0,2096	0,0036		56	0,2642	0,0047	

Regressionsgleichungen:

männlich:

$$Y = -0,0298 + 0,0443x - 0,00169x^2 + 0,0000323x^3 - 0,000000288x^4 + 0,000000000950x^5$$

weiblich:

$$Y = 0,0849 + 0,0286x - 0,00102x^2 + 0,0000225x^3 - 0,000000244x^4 + 0,000000000970x^5$$

Varianz-Analyse über Alter und Geschlecht:

Variationsursache	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	126	3,042	0,024	
Alter	10	2,490	0,249	
Geschlecht	1	0,00062	0,001	
Wechselwirkung	10	0,100	0,010	2,43*
Rest	105	0,433	0,004	

männliche Tiere:

weibliche Tiere:

Alter	n	$\bar{x}$	s	Alter	n	$\bar{x}$	s
4	6	7.04	0.98	4	6	6.10	0.49
8	6	6.41	0.33	8	6	5.42	0.58
11	6	6.35	0.60	11	6	5.15	0.28
17	6	6.98	0.42	17	6	5.28	0.38
29	6	7.87	0.93	29	6	6.61	0.81
36	6	6.92	0.56	36	6	5.91	0.67
44	6	6.53	0.55	44	6	4.55	0.45
52	6	6.55	0.77	52	5	4.82	0.57
72	6	6.19	0.73	72	5	3.98	0.48
94	6	5.42	0.81	94	5	3.78	0.36
110	5	5.07	0.34	110	5	4.33	0.69

Tab. 4: Meßergebnisse der Z. Glomerulosa der männlichen und weiblichen Tiere mit Stichprobenumfang (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

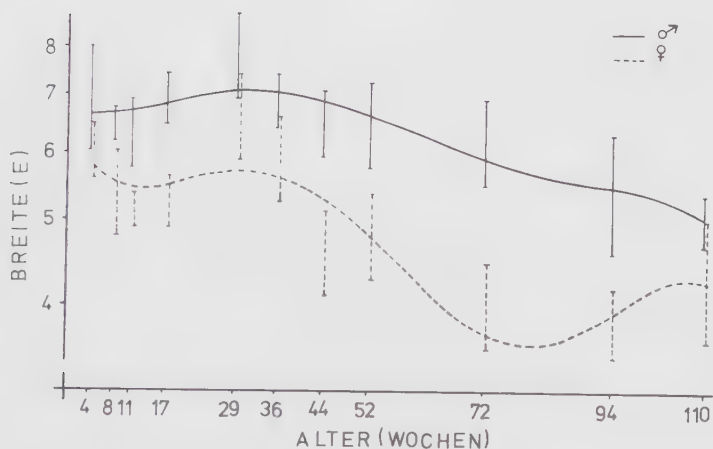


Abb. 4: Altersabhängige mittlere Schichtendicke (E) der Z. glomerulosa männlicher und weiblicher Ratten. (1 E $\cong$ 7,5 μ)

Ergebnisse der statistischen Auswertungen: Glomerulosa
(log transformiert)

Varianz-Analysen der polynomialen Regressionsfunktionen:

Variationsursache	männlich				weiblich			
	FG	SQ	MQ	F-Wert	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	64	0,2660	0,0042		61	0,4364	0,0072	
linearer Anteil	1	0,0951	0,0951	41,47***	1	0,1929	0,1929	62,07***
quadrat. Anteil	1	0,0290	0,0290	12,63***	1	0,0001	0,0001	0,03 0
kubischer Anteil	1	0,0048	0,0048	2,10 0	1	0,0484	0,0484	15,56***
Anteil 4. Grades	1	0,000007	0,000007	0,003 0	1	0,0022	0,0022	0,69 0
Anteil 5. Grades	1	0,0017	0,0017	0,744 0	1	0,0189	0,0189	6,08*
Rest	59	0,1354	0,0023		56	0,1740	0,0031	

Regressionsgleichungen:

männlich:

$$Y = 0,825 - 0,00146x + 0,000225x^2 - 0,00000695x^3 + 0,0000000742x^4 - 0,000000000267x^5$$

weiblich:

$$Y = 0,808 - 0,0149x - 0,00101x^2 - 0,0000262x^3 + 0,000000267x^4 - 0,000000000931x^5$$

Varianz-Analyse über Alter und Geschlecht:

Variationsursache	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	126	1,056	0,008	
Alter	10	0,440	0,044	
Geschlecht	1	0,374	0,374	
Wechselwirkung	10	0,056	0,006	2,73**
Rest	105	0,215	0,002	

männliche Tiere:

weibliche Tiere:

Alter	n	$\bar{x}$	s	Alter	n	$\bar{x}$	s
4	6	73.10	6.53	4	6	63.15	4.52
8	6	85.59	9.67	8	6	88.28	9.44
11	6	83.70	8.73	11	6	94.76	10.41
17	6	80.91	7.57	17	6	84.96	3.90
29	6	61.28	10.94	29	6	77.74	6.02
36	6	59.52	8.21	36	6	72.15	5.22
44	6	52.92	8.41	44	6	66.18	7.55
52	6	48.96	3.58	52	5	65.25	4.50
72	6	64.37	8.83	72	5	77.33	5.29
94	6	71.37	12.27	94	5	86.75	16.18
110	5	60.50	12.66	110	5	90.42	17.61

Tab. 5: Meßergebnisse der *Z. fasciculata* der männlichen und weiblichen Tiere mit Stichprobenumfang (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

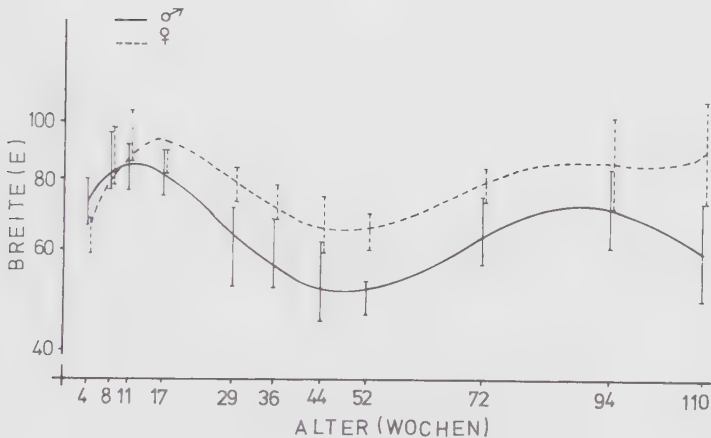


Abb. 5: Altersabhängige mittlere Schichtendicke (E) der *Z. fasciculata* männlicher und weiblicher Ratten. (1 E $\approx$ 7,5 μ)

Ergebnisse der statistischen Auswertungen: Fasciculata
(log transformiert)

Varianz-Analysen der polynomialen Regressionsfunktionen:

Variationsursache	männlich				weiblich			
	FG	SQ	MQ	F-Wert	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	64	0,5841	0,0091		60	0,3184	0,0053	
linearer Anteil	1	0,0848	0,0848	25,09***	1	0,0049	0,0049	1,97 0
quadrat. Anteil	1	0,1494	0,1494	44,23***	1	0,0455	0,0455	18,40***
kubischer Anteil	1	0,0272	0,0272	8,04**	1	0,0062	0,0062	2,50 0
Anteil 4. Grades	1	0,0991	0,0991	29,33***	1	0,0843	0,0843	34,12***
Anteil 5. Grades	1	0,0243	0,0243	7,20**	1	0,0416	0,0416	16,85***
Rest	59	0,1993	0,0034		55	0,1359	0,0025	

Regressionsgleichungen:

männlich:

$$Y = 1,777 + 0,0300x - 0,00189x^2 - 0,0000396x^3 - 0,000000337x^4 + 0,00000000101x^5$$

weiblich:

$$Y = 1,672 + 0,0469x - 0,00248x^2 + 0,0000505x^3 - 0,000000441x^4 + 0,00000000139x^5$$

Varianz-Analyse über Alter und Geschlecht:

Variationsursache	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	125	1,049	0,008	
Alter	10	0,474	0,047	
Geschlecht	1	0,160	0,160	
Wechselwirkung	10	0,114	0,011	3,96***
Rest	104	0,301	0,003	

männliche Tiere:

weibliche Tiere:

Alter	n	$\bar{x}$	s	Alter	n	$\bar{x}$	s
4	-	-	-	4	-	-	-
8	6	33.22	3.86	8	6	40.52	2.67
11	6	47.00	6.56	11	6	57.60	6.18
17	6	49.81	5.46	17	6	67.41	2.92
29	6	53.96	7.37	29	6	68.55	8.73
36	6	57.49	5.54	36	6	67.49	7.82
44	6	49.76	7.56	44	6	71.35	10.43
52	6	50.00	6.64	52	6	77.22	16.36
72	6	49.72	5.36	72	6	62.36	20.72
94	6	40.24	3.32	94	6	57.05	13.08
110	6	37.08	6.94	110	5	48.83	8.54

Tab. 6: Meßergebnisse der Z. reticularis der männlichen und weiblichen Tiere mit Stichprobenumfang (n), Mittelwert ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s).

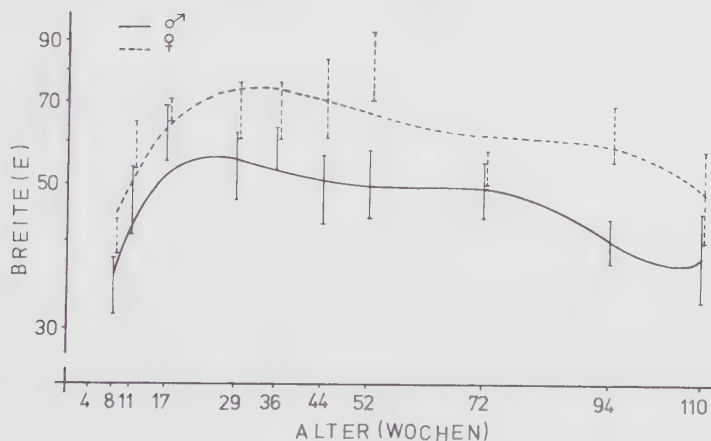


Abb. 6: Altersabhängige mittlere Schichtendicke (E) der Z. reticularis männlicher und weiblicher Ratten. (1 E $\equiv$ 7,5 μ m)

Ergebnisse der statistischen Auswertungen: Reticularis
(log transformiert)

Varianz-Analysen der polynomialen Regressionsfunktionen:

Variationsursache	männlich				weiblich			
	FG	SQ	MQ	F-Wert	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	58	0,4402	0,0076		55	0,5249	0,0095	
linearer Anteil	1	0,0113	0,0113	3,35 0	1	0,0005	0,0005	0,10 0
quadrat. Anteil	1	0,1640	0,1640	48,77***	1	0,2211	0,2211	49,78***
kubischer Anteil	1	0,0388	0,0388	11,54**	1	0,0469	0,0469	10,55***
Anteil 4. Grades	1	0,0211	0,0211	6,27*	1	0,0341	0,0341	7,67**
Anteil 5. Grades	1	0,0268	0,0268	7,98**	1	0,0003	0,0003	0,08 0
Rest	53	0,1782	0,0034		50	0,2221	0,0044	

Regressionsgleichungen:

männlich:

$$Y = 1,161 + 0,0667x - 0,00275x^2 + 0,0000509x^3 - 0,000000435x^4 + 0,00000000139x^5$$

weiblich:

$$Y = 1,394 + 0,0408x - 0,00123x^2 - 0,0000159x^3 - 0,0000000889x^4 + 0,000000000163x^5$$

Varianz-Analyse über Alter und Geschlecht:

Variationsursache	FG	SQ	MQ	F-Wert
Gesamt	114	1,359	0,012	
Alter	9	0,623	0,069	
Geschlecht	1	0,405	0,405	
Wechselwirkung	9	0,075	0,008	2,96**
Rest	95	0,268	0,003	

in Tab. 6 beschrieben. Der altersabhängige Kurvenverlauf wird in der Abb. 6 wiedergegeben. Bis zur 36. (♂) bzw. 44. (♀) Woche steigen die Meßwerte deutlich an, um danach wieder zunächst steiler abzufallen. Bei den männlichen Tieren liegt zwischen der 44. und 72. Lebenswoche ein Plateau mit geringer Veränderung der Werte, danach fallen sie wieder stark ab. Bei den weiblichen Tieren ist dagegen der Abfall zwischen der 72. und 94. Lebenswoche abgeflacht. Dieser Unterschied im Kurvenverlauf ist hochsignifikant auf Grund des Ergebnisses der zweifachen Varianzanalyse ($P < 0,01$). Zu allen Zeitpunkten ist die Schichtdicke bei den weiblichen Tieren größer.

e. Mark:

Die Auswertung der Meßergebnisse für das Nebennierenmark ergab, daß in Abhängigkeit von der Schnitthöhe bzw. -führung sehr unterschiedliche Werte gefunden wurden. Infolge dieser methodischen Einflüsse erschien eine tabellarische und graphische Darstellung der vorliegenden Werte wenig sinnvoll.

3. Histologische Befunde:

4. Woche:

Kapsel:

Die noch verhältnismäßig dünne Kapsel ist mit ihren tangential-verlaufenden Fasern, den länglichen Fibrocyten und glatten Muskelzellen gegen die angrenzende Z. glomerulosa gut abgesetzt. Ein subkapsulärer arterieller Plexus ist nur selten zu erkennen. Von der Kapsel strahlen kollagene Fasern zentripetal durch sämtliche Schichten bis zum Mark; allerdings begleiten diese Faserzüge nur größere Gefäße, die direkt durch die Rinde zum Mark ziehen. Zwischen der Kapsel und der Z. glomerulosa sind vereinzelt Zellen zu erkennen, die weder zur Kapsel noch zur Z. glomerulosa gehören. Die Kapsel ist bei beiden Geschlechtern etwa gleich breit.

Z. glomerulosa:

Die Z. glomerulosa ist deutlich von der Z. fasciculata durch die unterschiedliche Zellanordnung und Fettspeicherung abgesetzt und besteht etwa aus 6 - 8 Zellschichten. Die Zellgrenzen sind deutlich zu erkennen. Das Cytoplasma ist hell und enthält viele eosinophile Granula. Die Kerne sind hyperchromatisch, nicht kreisrund, eher oval und z.T. pyknotisch.

Eine spezielle Anordnung der Zellen ist nicht zu erkennen. Die unteren Zellagen sind z.T. stark komprimiert. Dies kann sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren beobachtet werden. Kollagene Fasern sind nur in der Umgebung von größeren Gefäßen zu sehen. Sieht man von den geringgradigen morphometrischen Unterschieden ab, läßt sich eine Geschlechtsdifferenz nicht erkennen.

Z. fasciculata:

Die Z. fasciculata ist bei beiden Geschlechtern sehr gut gegen die Z. glomerulosa abgesetzt, was insbesondere bei den weiblichen Tieren auf die starke, feinstaubige Lipoidspeicherung zurückzuführen ist. Die scheinbar prallgefüllten Fasciculatazellen bilden Säulen, die bei den männlichen Tieren viel kürzer zu sein scheinen. In den Fasciculatazellen kann man einen Geschlechtsdimorphismus erkennen: Die Lipoidspeicherung bei den weiblichen Tieren verteilt sich über die ganze Zelle und ist feinstaubig, während sie bei den männlichen Tieren ausschließlich großtropfig ist.

Die Zellsäulen der Z. fasciculata werden beidseitig von Endothelien der Sinusoide begleitet, so daß jede einzelne Zelle engsten Kontakt mit dem Blutsystem hat. Die Zellen haben eine konkave Begrenzung in Richtung Kapsel und eine konvexe Begrenzung in Richtung Mark. Das kollagene Bindegewebe ist in der äußeren Z. fasciculata nur spärlich vorhanden, während es an der Rinden-Mark-Grenze vermehrt zu sehen ist.

Die Sinusoide der *Z. fasciculata* verbreitern sich zentripetal. Die *Z. fasciculata* ist bei den weiblichen Tieren breiter.

Innerer Cortex:

Die innere Rindenzone liegt zwischen der *Z. fasciculata* und dem Mark. Sie nimmt den Raum ein, der später von der *Z. reticularis* ausgefüllt wird. Von einer *Z. reticularis*, wie sie beim älteren Tier zu sehen ist, kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht gesprochen werden. Die Zellen zeigen keine Säulen-anordnung wie in der *Z. fasciculata*, vielmehr liegen sie unregelmäßig zwischen den stark verbreiterten Sinusoiden, zum anderen sehen sie jedoch fasciculataähnlich aus, sind ebenso groß und enthalten ebensowenig Lipoid wie die inneren Fasciculatazellen. Nur direkt an der Markgrenze sind einzelne, lipoidreichere Zellen in Fettrot 7 B gefärbten Präparaten zu erkennen. Sehr viele Zellen zeigen Degenerationserscheinungen, besonders an der Markgrenze. Vereinzelt sind auch hier zusammengepreßte Zellen zu erkennen.

8. Woche:

Kapsel:

Die Bindegewebskapsel ist bei beiden Geschlechtern etwas breiter geworden. Ansonsten haben sich die histologischen Verhältnisse gegenüber der 4. Woche nicht verändert.

Z. glomerulosa:

Die *Z. glomerulosa* ist bei beiden Geschlechtern schmaler geworden, obwohl die Einzelzellen größer erscheinen. Abgesehen von der Tatsache, daß die *Z. glomerulosa* der weiblichen Tiere

schmäler ist als die der männlichen, besteht kein weiterer Geschlechtsunterschied. Die histologischen Verhältnisse entsprechen noch denen der 4. Woche.

Z. fasciculata:

Die Säulenstruktur der *Z. fasciculata* tritt bei beiden Geschlechtern etwas stärker in Erscheinung. Die Lipoideinlagerung hat zugenommen. Der morphologische Geschlechtsunterschied bleibt in der äußeren *Z. fasciculata* erhalten. In der 8. Woche hat die *Z. fasciculata* der männlichen Tiere ihr Breitenmaximum erreicht (s. Abb. 5). Im inneren Fasciculatabereich gehen bei beiden Geschlechtern die Säulenstrukturen verloren, die Zellgrenzen sind nur schwerlich zu erkennen. Das Cytoplasma ist fein eosinophil granuliert. An der Übergangsstelle zur *Z. reticularis*, die fließend verläuft, lassen sich Zelldegenerationen erkennen.

Z. reticularis:

Die *Z. reticularis* läßt sich ab dieser Altersklasse gut abgrenzen. Ihre Zellen haben nur wenig Cytoplasma. Im HE-Schnitt sind in der Nähe des Markes viele Vakuolenbildungen als Anzeichen einer Fettspeicherung zu sehen. Die Zellkerne färben sich stärker an als die in der *Z. fasciculata*. An der Rinden-Mark-Grenze lassen sich vereinzelte Zelluntergänge erkennen. Die Sinusoide, die zwischen den Fasciculatasäulen verlaufen, erweitern sich im marknahen Bereich und drängen die Zellen der *Z. reticularis* auseinander. Das kollagene Bindegewebe ist in dieser Zone reichlicher vorhanden als in den anderen Rindenzone. In der *Z. reticularis* lassen sich vermehrt pigmenthaltige Zellen beobachten. Dieses gelbbraune Pigment kann ebenso auch extrazellulär vorkommen.

11. Woche:

Kapsel:

Bis auf eine geringfügige Zunahme der Kapselbreite sind weitere histologische Veränderungen nicht zu sehen.

Z. glomerulosa:

In der Zona glomerulosa hat anscheinend die Zelldichte etwas abgenommen. Ausdruck dafür ist die schmalere gewordene Rindenschicht. Die unteren Zellen sind bei beiden Geschlechtern komprimiert. Der Übergang zur Z. fasciculata ist stellenweise unscharf geworden.

Z. fasciculata:

Die großtropfige Lipoideinlagerung hat sich in den Fasciculatazellen bei den männlichen Tieren weiterhin verstärkt. Auch in der inneren Hälfte der Z. fasciculata sind jetzt im HE-Präparat Lipoidvakuolen zu erkennen. Bei den weiblichen Tieren hat die Lipoidspeicherung und damit auch die Zellgröße hauptsächlich in den äußeren Fasciculataanteilen zugenommen. Der schon erwähnte Geschlechtsdimorphismus ist weiterhin zu beobachten. In der 11. Woche haben die Weibchen ihre breiteste Z. fasciculata, während die der Männchen wieder schmaler geworden ist. In diesem Stadium der Geschlechtsreife erreichen bei beiden Geschlechtern die Zellen der einzelnen Zonen ihre typische Struktur.

Z. reticularis:

In den Zellen der Z. reticularis der männlichen Tiere sind verhältnismäßig viele kleintropfige Lipoideinlagerungen zu erkennen, während bei den Weibchen kaum Einlagerungen zu beobachten sind.

Wenn bei den weiblichen Tieren Einlagerungen zu erkennen sind, so sind sie kleintropfig oder feinstaubig. Bei beiden Geschlechtern hat sich die *Z. reticularis* ab der 8. Woche weiterhin stark verbreitert. Außerdem sind vermehrt gelbbraune Pigmentablagerungen zu erkennen. Die Sinusoide sind breiter geworden, eine weitere Zunahme des kollagenen Bindegewebes wurde nicht gesehen.

17. Woche:

Kapsel:

Bis auf eine Kapselverstärkung, insbesondere bei den Weibchen, sind keine morphologischen Veränderungen feststellbar.

Z. glomerulosa:

Die *Z. glomerulosa* zeichnet sich jetzt bei beiden Geschlechtern besonders durch ihre verstärkte Lipoidspeicherung aus, so daß viele ihrer Zellen fasciculataähnlich aussehen. Betroffen davon sind nicht nur die unteren, sondern auch die kapselnahen Zellschichten. Am inneren Rand der *Z. glomerulosa* sind zusammengepreßte und cytoplasmaarme Zellen zu sehen, wie es schon bei den jüngeren Tieren festgestellt wurde. Im Cytoplasma der Glomerulosazellen sieht man weiterhin bei beiden Geschlechtern feine eosinophile Granula, neben den Lipoideinlagerungen. Die Grenze zwischen *Z. glomerulosa* und *Z. fasciculata* besteht aus einem fast fließenden Übergang. Auf Grund der anscheinend größeren Zellenzahl pro Flächeneinheit läßt sich die *Z. glomerulosa* noch verhältnismäßig gut abgrenzen.

Z. fasciculata:

Die Lipoidspeicherung hat bei den weiblichen Tieren weiterhin

zugenommen. In der äußeren Z. fasciculata ist jetzt ein Geschlechtsdimorphismus schwieriger abzugrenzen, da auch bei den männlichen Tieren hier verstärkt eine feinstaubige Lipoid-einlagerung zu beobachten ist. Erst in den tieferen Abschnitten der Z. fasciculata kann man wieder die typische Vakuolenbildung beobachten. Die Säulen-anordnung kommt nun auch bei den Männchen besser zum Ausdruck.

Z. reticularis:

Die Z. reticularis hat sich bei beiden Geschlechtern auf Kosten der Z. fasciculata weiterhin ausgedehnt. Die Kerndichte der Z. reticularis läßt schon makroskopisch an dem Präparat eine Innenzone der Rinde erkennen. Bei beiden Geschlechtern bestehen die gleichen Lipoidspeicherungen wie in der Woche 11. Vermehrte Zelldegenerationen sind sowohl bei den Männchen, als auch bei den Weibchen zu sehen. Wiederum lassen sich viele Pigmentablagerungen sowohl extra- als auch intrazellulär beobachten. Die Sinusoide haben sich auch bis in die äußeren Anteile der Z. reticularis erweitert. Diese sinusoidalen Erweiterungen verleihen dieser Zone charakteristische Struktur.

29. Woche:

Kapsel:

Zwischen der 17. und 29. Woche fand bei den weiblichen Tieren, wie schon erwähnt wurde, ein weiterer Wachstumsschub statt, während die Kapseldicke bei den männlichen Tieren fast gleich geblieben ist. Im Gegensatz zu den früheren Verhältnissen ist die Kapsel, besonders in den tiefer liegenden Bindegewebsschichten, aufgelockert und zellreicher.

Z. glomerulosa:

Bei der Betrachtung der Z. glomerulosa kann man bei mehreren Tieren sehr große Zellen erkennen, die, wie schon in der 17. Woche angedeutet wurde, den Fasciculatazellen ähnlich sehen. Dies ist besonders bei den männlichen Tieren der Fall. Der Unterschied besteht nur noch in einer stärkeren Eosinophilie der Fasciculatazellen. Die Zellgrenzen sind z.T. so stark verwischt, daß man mehrkernige Zellen vermuten könnte. Zwischen der 17. und 29. Woche hat sich die Z. glomerulosa stark vergrößert, so daß sie die maximale Breite bei beiden Geschlechtern erreicht hat. Bei beiden Geschlechtern ist die Zone der komprimierten Zellen breiter geworden. Bei den männlichen Tieren scheint sie sich mit einem lipophoben Bereich zu decken.

Z. fasciculata:

Die Lipoidspeicherung hat in der Z. fasciculata der weiblichen Tiere anscheinend weiter zugenommen, denn die Zellen bekommen im HE gefärbten Schnitt ein nahezu klares Aussehen. Nur ganz feine eosinophile Granula sind noch in den Zellen vorhanden. Die vermehrte Lipoidspeicherung betrifft auch die inneren Zonen. Bei den männlichen Tieren ist keine weitere Lipoidzunahme gegenüber der 17. Woche zu beobachten. In der inneren Z. fasciculata kann man besonders bei den männlichen Tieren Zelldegenerationen bzw. -einschmelzungen erkennen, wobei sich die Zellgrenzen stark verwischen. Ähnliche Beobachtungen lassen sich auch an der Grenze zur Z. glomerulosa machen.

Z. reticularis:

Der 17. Woche gegenüber sind kaum Veränderungen zu bemerken. Bei einigen Tieren ist eine stärkere Lipoidspeicherung zu

erkennen, bei anderen Tieren fehlt diese. Das kollagene Bindegewebe in der Nähe der Reticularis-Mark-Grenze hat zugenommen.

36. Woche:

Kapsel:

In der 36. Woche sind die Kapseldicken bei beiden Geschlechtern, auf Grund eines bindegewebigen Zuwachses bei den weiblichen Tieren, annähernd gleich stark. Sonst sind keine weiteren Veränderungen zu erkennen.

Z. glomerulosa:

Die Verhältnisse der Z. glomerulosa entsprechen im Wesentlichen denen der 29. Woche.

Z. fasciculata:

In der Z. fasciculata hat die Lipoidspeicherung vor allem bei den weiblichen Tieren stark nachgelassen. Stattdessen haben die eosinophilen Granula zugenommen. Die Sinusoide in der Z. fasciculata sind prall mit Blut gefüllt. Am Übergang zur Z. reticularis kann man bei den weiblichen Tieren viele Degenerationerscheinungen mit vereinzelt Hämorrhagien beobachten. Im Bereich dieser Hämorrhagien ist eine endotheliale Abgrenzung gegenüber den Zellverbänden nicht nachweisbar (s. Abb. 10). Diese Alterationen sind auffälligerweise nur auf die Nebennieren der weiblichen Tiere, insbesondere an der Fasciculata-Glomerulosa und Fasciculata-Reticularis-Grenze beschränkt. Bei beiden Geschlechtern ist die Z. fasciculata schmaler geworden.

Z. reticularis:

Die Z. reticularis hat sich bei den weiblichen Tieren nicht

weiter ausgedehnt, während sie bei den männlichen Tieren ihr Maximum erreicht hat.

Die äußere Reticularis zeigt bei den männlichen Tieren viele mittel- bis großtropfige Lipoidspeicherungen.

Die Sinusoide sind bei beiden Geschlechtern erweitert und z.T. prall mit Blut gefüllt. Bei den Weibchen kommen vermehrt Zelldegenerationen an der Markgrenze vor, was auch hier lokal zu einem völlig aufgelösten Zellverband führt.

44. Woche:

Kapsel:

Die Bindegewebskapsel ist bei den weiblichen Tieren etwas stärker als bei den männlichen. Sonst sind keine weiteren auffälligen Veränderungen zu sehen.

Z. glomerulosa:

Die bei beiden Geschlechtern schmaler gewordene Z. glomerulosa zeigt größtenteils wieder etwas festeren Zusammenhalt. Die Zellen sind durch eine erfolgte Lipoidentspeicherung wieder etwas kleiner geworden. Besonders deutlich ist bei den männlichen Tieren wieder eine lipophobe Zone zu erkennen, die stellenweise auch bei den weiblichen Tieren zu sehen ist. Die komprimierten Zellen haben bei beiden Geschlechtern stark zugenommen.

Z. fasciculata:

Die Zellsäulen der Z. fasciculata sind bei den männlichen Tieren kürzer geworden. Sie machen bei diesen Tieren höchstens 1/3 der Fasciculatabreite aus, dagegen 2/3 bei den weiblichen.

An der Lipoidspeicherung der äußeren Fasciculata hat sich nichts verändert. Die Übergänge von der Z. fasciculata zur Z. reticularis verlaufen fließend. Nur bei den Weibchen sind wieder im unteren Drittel der Z. fasciculata mehrere Hämorrhagien zu erkennen., die größtmäßig begrenzt sind und sich statistisch erfassen lassen. Gleichfalls bestehen mehrere angiektatische Veränderungen, d.h. endothel ausgekleidete Bluträume, bei fehlender Bindegewebszubildung (vgl. Abb. 9). Auflösungen von Fasciculatazellen führen dazu, daß deren pyknotische Kerne häufig in rupturierten Sinusoiden anzutreffen sind.

Z. reticularis:

Die Z. reticularis ist bei den männlichen Tieren im Gegensatz zu den weiblichen Tieren schmaler geworden. Die Lipoidspeicherung hat jedoch im Gegensatz zu den Männchen bei den Weibchen abgenommen. Die Sinusoide sind prall mit Blut gefüllt und enthalten zahlreiche pyknotische Zellkerne. Zelldegenerationen in der Markgegend kommen vor, sind jetzt jedoch viel häufiger am Übergang zur Z. fasciculata zu beobachten, insbesondere bei den weiblichen Tieren.

52. Woche:

Kapsel:

Bei beiden Geschlechtern ist die Kapsel breiter geworden. Wie schon in der 29. Woche beobachtet wurde, ist auch diesmal wieder eine Auflockerung der inneren Bindegewebslagen zu erkennen, wobei die Innenzone wiederum mehr Zellen enthält, als die äußeren Lagen. Diese Veränderungen treffen jedoch nicht für alle Tiere zu.

Z. glomerulosa:

Die Zellen der Z. glomerulosa sind lipoidärmer geworden, dadurch erhält diese Zone ein kompakteres Aussehen. Nur an einigen Stellen lassen sich noch große, lipoidreiche Zellen erkennen.

Z. fasciculata:

Die weiblichen Fasciculatazellen haben sich, bezogen auf die 44. Woche, kaum verändert. Bei den Zellen der männlichen Tiere hat eine weitere zentrifugal gerichtete Entspeicherung stattgefunden. Ein Geschlechtsdimorphismus bezüglich der unterschiedlichen Lipoideinlagerung in den Fasciculatazellen ist noch immer auszumachen, jedoch hat die Zahl der Zellen mit feinstaubiger Lipoidspeicherung bei den männlichen Tieren im Vergleich zu vorausgegangenen Untersuchungszeitpunkten auffällig zugenommen.

Schon makroskopisch läßt sich ausschließlich bei weiblichen Tieren dieser Altersgruppe rund um die Z. reticularis eine ringförmige Zone erkennen, die aus gestauten und prallgefüllten Sinusoiden sowie flächenhaften Blutungen besteht (vgl. Abb. 7 u. 8).

Bei der feingeweblichen Untersuchung verifiziert sich dieser Fasciculataabschnitt als eine aus normalen gestauten Sinusoiden, angiektatischen Sinusoidabschnitten sowie flächenhaften Blutungen bestehende Schicht (s. Abb. 8).

Bei diesen Tieren ist gleichfalls eine Zelldegeneration in diesem Bereich der Z. fasciculata auffällig.

Z. reticularis:

Bei den weiblichen Tieren hat die Z. reticularis erst zu diesem Zeitpunkt die größte Ausdehnung, während sie bei den Männchen gleich geblieben ist. Die männlichen Tiere haben gegenüber den Weibchen weit mehr Lipoideinlagerungen. Die Einlagerungen sind, wie bei den Weibchen

großtropfig. Bei beiden Geschlechtern ist eine leichte Bindegewebszunahme zu sehen.

72. Woche:

Kapsel:

Auch in dieser Altersstufe erscheint die Bindegewebskapsel aufgelockert, wobei hier wiederum eine zellreiche Innenlage von einer zellärmeren Außenzone unterschieden werden kann. Die Kapsel ist im Gegensatz zu den Männchen, bei den Weibchen dünner geworden.

Z. glomerulosa:

Die Z. glomerulosa hat sich, verglichen mit den 52 Wochen-Tieren bis auf eine geringere Zunahme des kollagenen Bindegewebes anscheinend nur wenig verändert. Die großen, z.T. scheinbar mehrkernigen Zellen, die man insbesondere bei den männlichen Tieren sehen kann, sind bei den Weibchen nur an wenigen Stellen sichtbar. Die weiblichen Glomerulosazellen scheinen viel kleiner und kompakter zu sein, bei beiden Geschlechtern sind die unteren Zellschichten komprimiert. Der Unterschied der Glomerulosabreite zwischen den beiden Geschlechtern ist in dieser Altersklasse am größten.

Z. fasciculata:

In der Z. fasciculata der männlichen Tiere haben sich keine auffälligen Veränderungen ergeben. Bei den Weibchen sind jetzt des öfteren auch an der äußeren Fasciculatagrenze größere Degenerationsfelder nachweisbar. Zellgrenzen sind in diesen lokalisierten Bereichen nicht mehr zu erkennen. Bei einigen weiblichen Tieren sind noch viele

mit Lipoiden angereicherte Fasciculatazellen zu erkennen, während bei anderen Tieren nur noch wenige Säulenreste erhalten sind. Auch an der inneren Fasciculatagrenze kommt es bei diesen Tieren wiederum vermehrt zu Angiektasien (s. Abb. 9), Hämorrhagien und Degenerationerscheinungen, die in ihrem Stärkegrad, verglichen mit den Befunden der 52-Wochen alten Tieren, zugenommen haben.

Z. reticularis:

Bei den weiblichen Tieren ist die Z. reticularis schmaler geworden, während sie bei den Männchen annähernd gleich geblieben ist. An der Struktur der Z. reticularis hat sich gegenüber der 52. Woche kaum etwas geändert. Bei beiden Geschlechtern hat der Lipoidgehalt in dieser Zone abgenommen. Besonders bei den weiblichen Tieren sind kaum noch Einlagerungen zu sehen. Wiederum fallen die vielen gelbbraunen Pigmentablagerungen intra- und extrazellulär auf. Zelldegenerationen sind nicht häufiger geworden, sie treten hauptsächlich bei beiden Geschlechtern an der Rinden-Mark-Grenze auf, während an der äußeren Reticularisgrenze hauptsächlich Fasciculatazellen betroffen sind. Besonders im äußeren Drittel der Z. reticularis haben die bindegewebigen Anteile verstärkt zugenommen.

94. Woche:

Kapsel:

Auch in dieser Altersklasse kann man bei den männlichen Tieren eine aus zwei Zonen bestehende Bindegewebskapsel erkennen. Dies ist bei den weiblichen Tieren seltener der Fall, dort erscheint die Kapsel homogen und kompakter, was wohl auch die Ursache für die dünner gewordene Kapseldicke sein dürfte.

Z. glomerulosa:

Die morphologischen Verhältnisse haben sich in der Z. glomerulosa bei beiden Geschlechtern nicht bemerkenswert verändert. Noch immer scheint die Z. glomerulosa der weiblichen Tiere schmaler und auch dichter zu sein, als die der männlichen Tiere.

Z. fasciculata:

Erstmals treten bei männlichen Tieren einzelne, umschriebene Hämorrhagien auf. In der gesamten Fasciculatabreite der weiblichen Tiere, lassen sich abgrenzbare und mit einem Endothel ausgekleidete Blutlakunen beobachten, die das bisherige Ausmaß einer Angiektasie weit überschreiten. Auch können thrombotische Prozesse bei einem weiblichen Tier sowohl in der Rinde, als auch im Mark beobachtet werden (s. Abb. Nr. 12).

Wie schon in der 72. Woche, können auch hier wieder massive Zelldegenerationen im äußeren Drittel der Z. fasciculata festgestellt werden. Bei der Mehrzahl der weiblichen Tiere ist die Lipoidspeicherung weiterhin zurückgegangen. Zum Teil kann man auch jetzt bei den weiblichen Tieren Lipoidvakuolen in der Z. fasciculata erkennen.

Z. reticularis:

In der 94. Woche ist die Z. reticularis bei beiden Geschlechtern schmaler geworden. Die tropfige Lipoidspeicherung ist bei den männlichen Tieren weiter zurückgegangen. Nur bei einem Tier sind noch starke Lipoidablagerungen in dieser Zone zu erkennen. Bei den weiblichen Tieren hat sich bezüglich der Lipoidspeicherung nichts weiter geändert. Wiederum fallen die vielen Pigmentablagerungen in dieser Zone, speziell an ihrem äußeren Rand, auf. Das Pigment ist, wie schon festgestellt wurde, nicht nur intra- sondern auch extrazellulär zu beobachten. Sämtliche Stadien der Zell-

degeneration können bei beiden Geschlechtern an den Reticularisgrenzen festgestellt werden. Besonders ist jetzt der Übergang von der Z. fasciculata zur Z. reticularis betroffen, wobei sowohl Fasciculata-, als auch Reticulariszellen degenerieren. Erstmals werden auch in dieser Schicht, speziell an der Reticularis-Fasciculata-Grenze, bei den männlichen Tieren vereinzelte Hämorrhagien gesehen. Vermehrtes kollagenes Bindegewebe erscheint jetzt bei beiden Geschlechtern an der Rinden-Mark-Grenze, wo es sich auch zwischen den Zellen des Nebennierenmarkes ausdehnt. Ebenso wird die gesamte Z. reticularis von kollagenem Bindegewebe durchzogen.

110. Woche:

Kapsel:

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Tieren läßt sich mehrfach eine stark aufgelockerte Kapsel erkennen. Intrakapsulär sind stellenweise großkernige und cytoplasmareiche Zellen zu sehen. Das Cytoplasma ist aufgehellte. Die Kerne sind z.T. langgestreckt. In dieser Altersstufe ist die Kapseldicke bei beiden Geschlechtern am stärksten.

Z. glomerulosa:

In dieser Altersklasse zeichnet sich die Z. glomerulosa bei beiden Geschlechtern durch das häufigere Auftreten cytoplasmareicher Zellen auf. Die Zellen enthalten scheinbar mehrere Zellkerne, wie es auch schon in jüngeren Altersstufen beobachtet werden konnte. Größenmäßig sehen sie den Fasciculatazellen ähnlich, allerdings sind die Zellkerne kleiner und basophiler. Auch das Cytoplasma unterscheidet sich durch eine geringere Eosinophilie von dem der Fasciculatazellen. In einigen Bereichen der Z. glomerulosa sind jedoch typische Fasciculatazellen zu sehen. Die meisten Glomerulosazellen sind

cytoplasmaarm und eng aneinander liegend. Diese Beobachtungen treffen für beide Geschlechter zu. An der Glomerulosa-Fasciculata-Grenze sind stark abgeflachte Zellen zu beobachten, wie es auch schon bei jüngeren Tieren gesehen werden konnte. Die kollagenen Anteile haben zugenommen.

Z. fasciculata:

Der Übergang zur Z. fasciculata ist gut zu erkennen. Die Z. fasciculata der männlichen Tiere hat in dieser Altersklasse vermehrt Lipide eingelagert, wobei in den äußeren Fasciculataanteilen eine feinstaubige und in den inneren Schichten eine kleintropfige und lokal auch großtropfige Lipidspeicherungen festzustellen ist. Der Lipoidgehalt ist bei den weiblichen Tieren weiter zurückgegangen, so daß nur das äußere Viertel der Z. fasciculata diffuse, feinstaubige Lipidspeicherung zeigt. Neben dieser Form besteht jedoch gleichzeitig eine klein- bis großtropfige Lipideinlagerung, die entweder sektorenförmig oder umschrieben einzelne Fasciculataabschnitte betrifft. Zellen mit typischer Siegelringform sind in diesen Abschnitten zu beobachten (s. Abb. 14). Zentral, des öfteren auch peripher, geht die Säulenstruktur, insbesondere bei den Weibchen, verloren. Die Zellgrenzen sind verwischt, oder überhaupt nicht mehr nachweisbar, die Kerne häufig pyknotisch. Die Sinusoide sind bei beiden Geschlechtern stark mit Blut gefüllt. Bei den männlichen Tieren sind vereinzelt angiek-tatische Sinusoide und umschriebene Hämorrhagien zu erkennen. In ihrem Strärkegrad wesentlich auffälliger sind die Altera-tionen bei den weiblichen Tieren. Stark erweiterte Sinus-oide, cystenartige Ektasien mit Endothelauskleidung und Bindegewebszubildung sowie bis zu einer halben Rinden-breite sich ausdehnende z.T. mehrkammerige Lymphangiek-tasien (?) oder stark erweiterte Sinusoide (?) kennzeichnen die Altersveränderungen (s. Abb. 11). Gleichzeitig sind zahlreiche Hämorrhagien zwischen diesen Veränderungen zu finden. Der Übergang zur Z. reticularis ist bei beiden Geschlechtern fließend.

Z. reticularis:

Die Zellen der *Z. reticularis* sind plasmaarm, liegen enger zusammen und haben auch einen kleineren Kern. Das Cytoplasma ist stärker eosinophil angefärbt als das der *Fasciculata*-zellen.

Vermehrte Vakuolenbildung als Zeichen einer vermehrten Lipoid-einlagerung ist bei 4 von 6 männlichen Tieren festzustellen, während bei den weiblichen Tieren nur wenige Lipoid-e eingelagert sind. Bei beiden Geschlechtern, insbesondere bei den Weibchen, haben die Pigmentablagerungen zugenommen. Am Übergang zur *Z. fasciculata* sind Degenerationsherde zu erkennen. Zahlreiche Hämorrhagien bei den weiblichen Tieren reichen von der *Z. fasciculata* bis in die *Z. reticularis*. Das kollagene Bindegewebe hat sowohl bei den Weibchen, als auch bei den Männchen stark zugenommen. Es begleitet die Sinusoide und zieht durch das ganze Nebennierenmark.

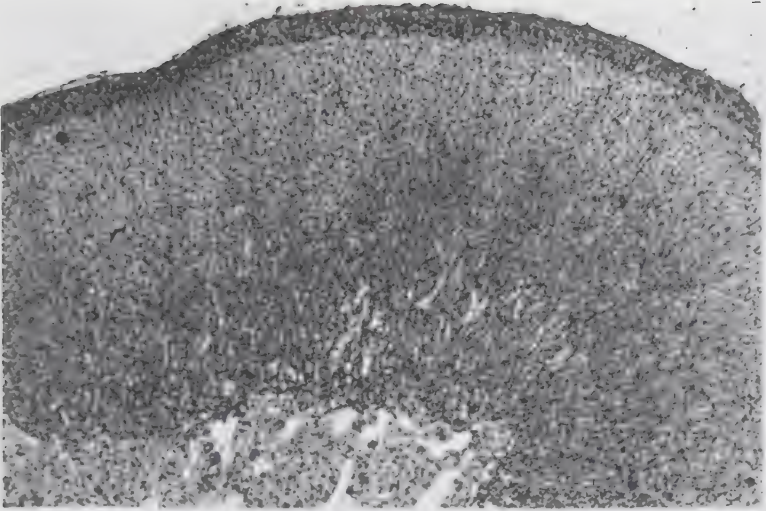


Abb.7: Nebennierenrinde (mit Kapsel, Z. glomerulosa, Z. fasciculata und Z. reticularis) und ein Teil des NNM's. Ratte Nr. 75, männlich, 52. Woche. Keine auffälligen angiologischen Prozesse zu erkennen. HE ca 65x .

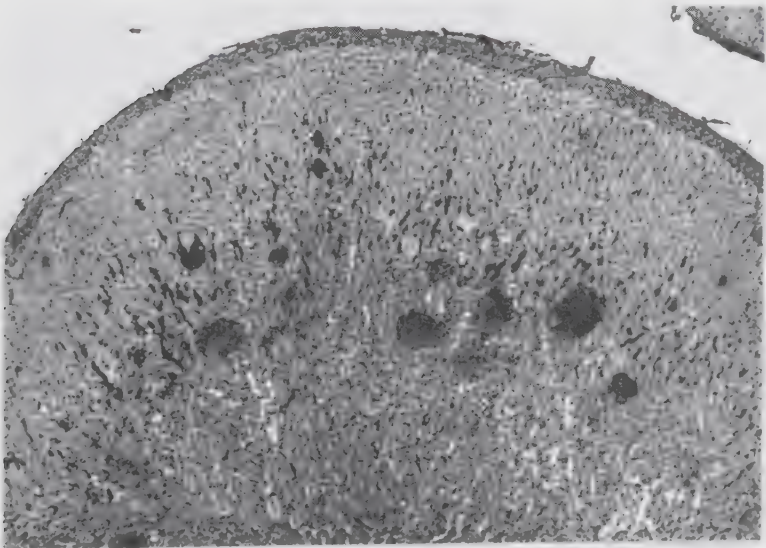


Abb.8: Nebennierenrinde (mit Kapsel, Z. glomerulosa, Z. fasciculata und Z. reticularis). Ratte Nr.581, weiblich, 52. Woche. Stark gefüllte Sinusoide, Angiektasien und Blutlakunen, besonders im unteren Drittel der Z. fasciculata. HE ca 65x .

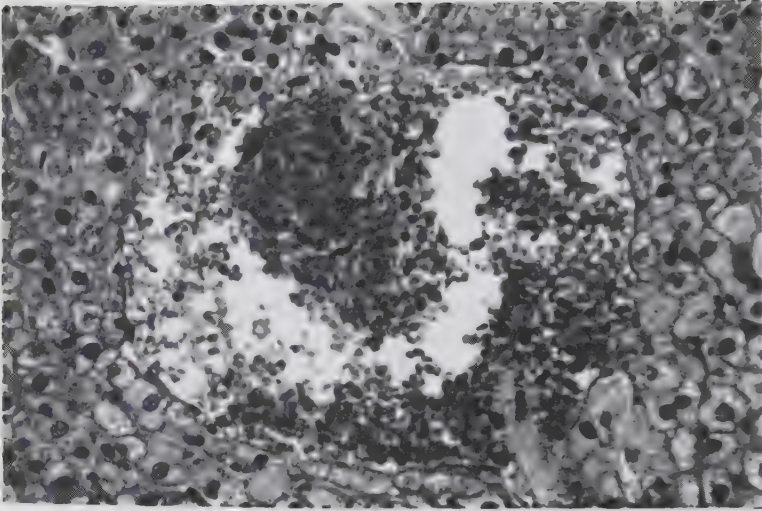


Abb.9: Teleangiektasie mit degenerativen Veränderungen in der Z. fasciculata. Ratte Nr. 528, weiblich, 72. Woche. HE ca 400x .

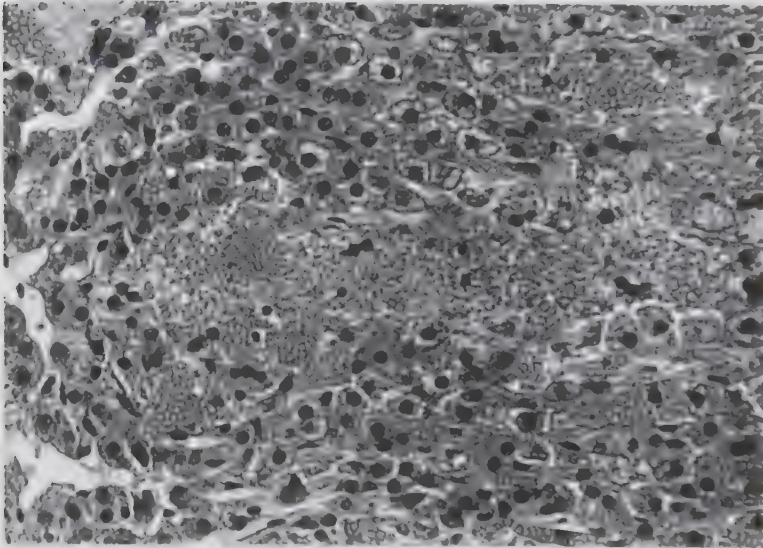


Abb.10: Hämorrhagie mit Zerstörung des Parenchyms der Z. fasciculata. Ratte Nr.552, weiblich, 36. Woche. HE ca 400x .

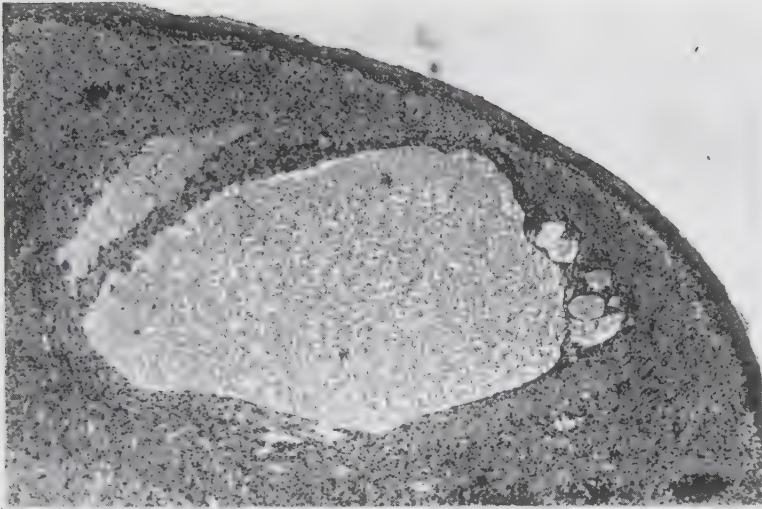


Abb.11: Gekammerte Lymphangiektasie oder starke Ektasie eines Sinusoids (?).Blutzellen sind im Lumen nicht nachweisbar.(Endotheliale Begrenzung ohne Bindegewebsmantel) Ratte Nr.622, weiblich, 110. Woche. HE ca 65x .

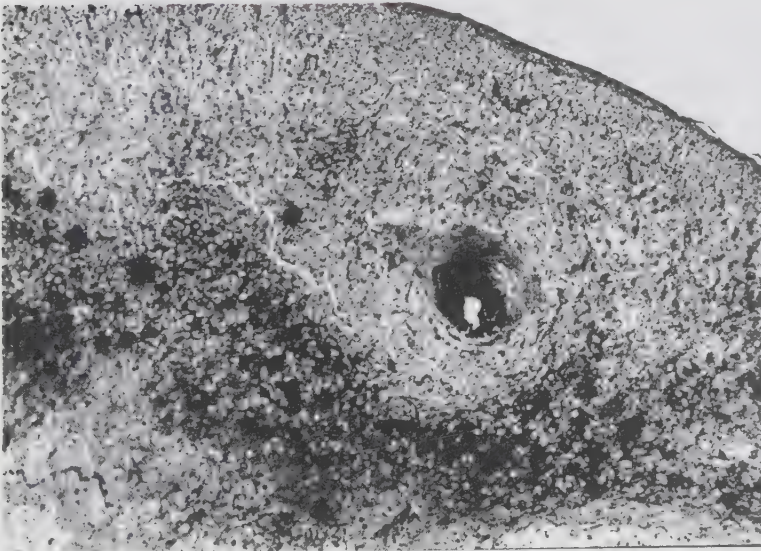


Abb.12: Thrombenbildung in einem Sinusoid. Zerstörung des Parenchyms im inneren Rindenabschnitt mit starken Blutextravasaten. Ratte Nr. 866, weiblich, 94. Woche. HE ca 65x.

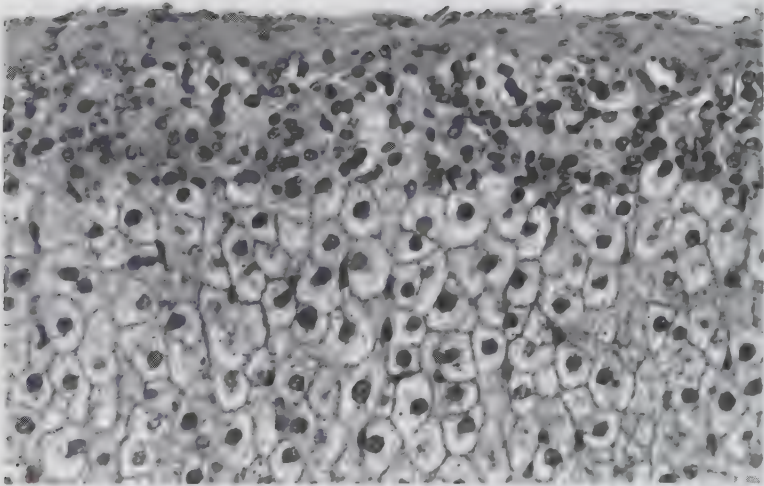


Abb. 13: Nebennierenrinde mit Kapsel, Z. glomerulosa und äußere Z. fasciculata. Bereich mit feinstäubiger Lipoideinlagerung in den Fasciculatazellen. Ratte Nr. 126 ♂ 110. Woche. HE ca 400x.

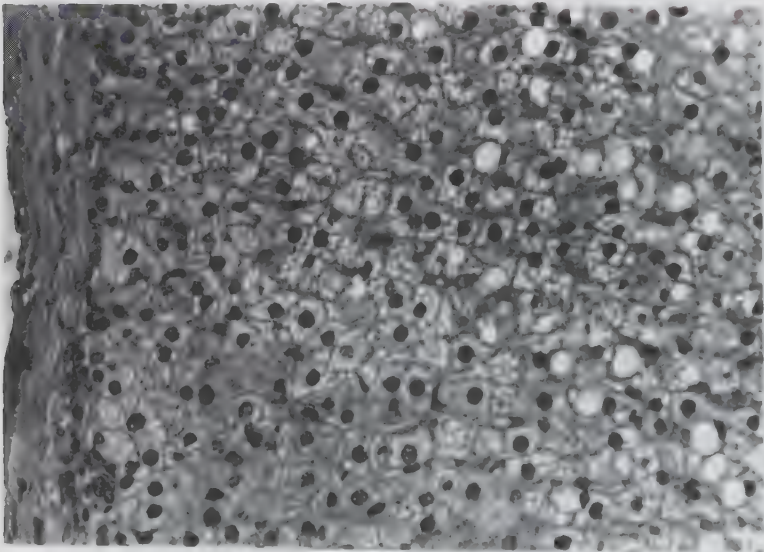


Abb. 14: Nebennierenrinde mit Kapsel, Z. glomerulosa und äußerer Z. fasciculata. Bereich mit starker Vakuolenbildung als Zeichen einer Lipoidspeicherung, bis zur Siegelringform. Eine Z. glomerulosa ist kaum noch abgrenzbar. Ratte Nr. 625, ♀ 110. Woche. HE ca 400x.

Zusammenfassende Darstellung der angiologischen Befunde an den Nebennierenrinden:

Entsprechende Veränderungen wurden fast ausschließlich an den Nebennieren der weiblichen Tiere gefunden, daher bleiben die männlichen Tieren unberücksichtigt.

Die Abb. 15 gibt eine Übersicht über das Vorkommen angiologischer Veränderungen, aufgegliedert nach:

1. Alter der Tiere
2. Schweregrad der Veränderung (wobei die Höhe einer Säule dem Schweregrad entspricht)
3. Häufigkeit der Veränderung (wobei die Breite einer Säule der Häufigkeit entspricht)

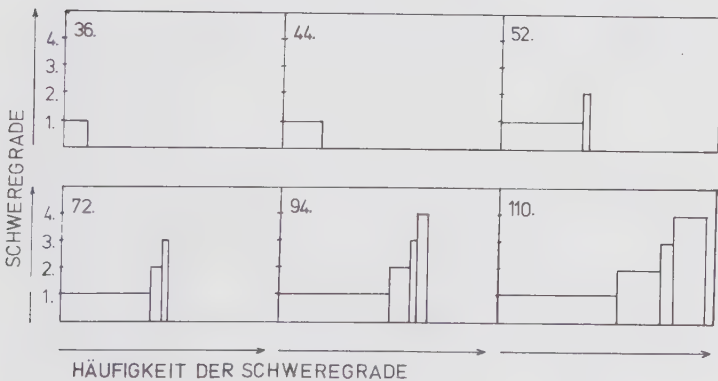


Abb. 15: Häufigkeit der einzelnen Schweregrade der angiologischen Prozesse an der NNR der weiblichen Ratten von der 36. - 110. Woche. In der 4. - 29. Woche sind keine der genannten Veränderungen festzustellen.

Die Größenmessungen wurden am Visopan durchgeführt (10er Objektiv). Folgender Bewertungsmaßstab wurde verwendet:

1. Schweregrad: Herdgröße = < 5 Teilstriche des Meßlineals
(Durchmesser: $< 37,5 \mu$)
2. Schweregrad: Herdgröße = 5-10 Teilstriche ($37,5 \mu - 75 \mu$)
3. Schweregrad: Herdgröße = 10-20 Teilstriche ($75 \mu - 150 \mu$)
4. Schweregrad: Herdgröße = > 20 Teilstriche ($> 150 \mu$)

Die Häufigkeit der abgrenzbaren Veränderungen in beiden Nebennieren wurden in 3 Grade unterteilt:

1. Häufigkeitsgrad < 5 Veränderungen (einzelne)
2. Häufigkeitsgrad 5-30 Veränderungen (mehrere)
3. Häufigkeitsgrad > 30 Veränderungen (zahlreiche)

Nach der Registrierung wurden die Schwere- und Häufigkeitsgrade jeder einzelnen Alterklasse addiert und graphisch in dem Säulendiagramm dargestellt (Abb. 15).

Die Auswertung der Tabelle ergibt folgendes:

In der 36. Woche und 44. Woche tritt nur der 1. Schweregrad auf, der bis zur 110. Woche in seiner Häufigkeit stetig zunimmt. Die Veränderungen des 1. Schweregrades bestehen im Wesentlichen aus Angiektasien in der Z. fasciculata.

Ab der 52. Woche tritt erstmals der 2. Schweregrad auf, der ebenfalls bis zur 110. Woche vermehrt zu beobachten ist. Hier sind hauptsächlich die größeren Angiektasien und Blutlakunen anzutreffen.

Der 3. Schweregrad, der von größeren Blutlakunen und Lymphangiektasien (?) bestimmt wird, tritt erst ab der 72. Woche auf. Seine Häufigkeit nimmt in der 110. Woche geringgradig zu.

Ab der 94. Woche zeigt sich der 4. Schweregrad, der in der 110. Woche häufiger zu finden ist. Gefunden werden die riesigen Lymphangiektasien (?) und cystenartige Ektasien.

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Körper- und Nebennierengewichte:

Die Gewichtsentwicklung der männlichen Tiere zeigt einen fortlaufenden Anstieg bis zur 72. Woche mit 640 Gramm, dagegen erreichen die KG der weiblichen Tiere erst ein Maximum in der 94. Woche mit 330 Gramm. Ab der 94. Woche zeigen die Körpergewichte bei den Weibchen einen leichten und bei den Männchen einen stärkeren Gewichtsverlust. Dieser Gewichtsverlust darf als physiologisch angesehen werden, obwohl nach BACA u. CHIOLDI (1965) eine bis zur 114. Woche ständig steigende Körpergewichtszunahme zu verzeichnen ist. Andere Autoren EVERITT (1957), WIDDOWSON u. KENNEDY (1962) und HEINECKE (1967) konnten ebenfalls eine Körpergewichtsabnahme bei alten Albinoratten feststellen. EVERITT (1957) vertritt die Ansicht, daß in den letzten 200 Lebenstagen die Ratten 30 - 40 % von ihrem Körpergewicht eingebüßt hatten. WIDDOWSON u. KENNEDY (1962) messen einen Gewichtsverlust schon ab 600 Tagen (20 Monaten) und HEINECKE (1967) erst ab 750 Tagen.

Die Nebennierengewichte erreichen in den eigenen Untersuchungen bei den männlichen Tieren in der 17. Woche eine relative Gewichtskonstanz. Bei den weiblichen Tieren ist eine fortlaufende Gewichtszunahme bis zur 110. Woche zu verzeichnen. Ab der 8. Lebenswoche sind die Nebennieren der Weibchen schwerer als die der Männchen. Daß die weiblichen Tiere dann bis zum Lebensende schwerere Nebennieren haben als die Männchen ist schon lange als geschlechtsspezifisch bekannt (ELLIOT u. TUCKETT, 1906; HATAI, 1913; JACKSON, 1913), wobei ELLIOT u. TUCKETT (1906) als Ursache die erfolgten Trächtigkeiten ansehen. Zyklusschwankungen sind nicht beobachtet worden (DHOM, v. SEEBACH u. STEPHAN, 1971).

Ein Vergleich der altersabhängigen Verlaufskurven für das Körpergewicht und das Nebennierengewicht weist eine große Ähnlichkeit in den Kurvenformen aus. Damit dürfte ein enger Zusammenhang zwischen diesen beiden Größen bestehen. Bei den weiblichen Tieren sind die Nebennierengewichte höher als bei den männlichen, obwohl die männlichen Tiere ein größeres Körpergewicht haben.

a. Kapsel:

Die Auswertungen der Kapseldicke von der 4. bis 110. Woche zeigen sowohl bei den Weibchen, als auch bei den Männchen eine altersabhängige Verdickung. Ein kapsulärer, arterieller Plexus, wie er von FLINT (1900) beim Hund beschrieben wird, ist bei der Ratte nicht vorhanden, was auch von den Autoren GERSH u. GROLLMAN (1941), LEVER, (1952); PAULY (1957) und BOOZ (1962) bestätigt wird. Dagegen ist ein subkapsulärer Plexus von diesen Autoren beschrieben worden, wie er auch in eigenen Untersuchungen gesehen werden konnte.

Die Kapsel spielt nach Ansicht mehrerer Autoren für die Regeneration der Rindenzellen eine wesentliche Rolle. HOERR (1931); LUX, HIGGINS u. MANN (1937); ZWEMER, WOTTON u. NORKUS (1938); TURNER (1938) und BAKER u. BAILLIF (1938) halten es für wahrscheinlich, daß eine Proliferation bzw. Regeneration der Rindenzellen von der Bindegewebskapsel ausgeht. Tatsächlich konnten Untersuchungen (BACHMANN, 1939, 1954) bestätigen, daß zwar nicht direkt von den Bindegewebszellen ein "Nachschub" gebildet wird, sondern, daß vielmehr direkt unter der Kapsel ein Blastem existiert, das in der Lage ist, Rindenzellen zu bilden. Dieses "Proliferationsblastem" soll direkt unter den eigentlichen Bindegewebsfasern liegen. TONUTTI (1942) konnte feststellen, daß an hypophysektomierten Ratten eine Dickenzunahme der Kapsel mit einer Atrophie der

Rindenzellen einhergeht. Ob nun tatsächlich aus differenzierten Rindenzellen Kapsel- bzw. Bindegewebszellen entstehen, oder ob vielmehr eine "Einbeziehung der Zellen" in das Bindegewebe vorliegt, konnte von TONUTTI (1942) mit Bestimmtheit nicht gesagt werden. In den eigenen Fällen konnten des öfteren Auflockerungen der inneren Kapselanteile beobachtet werden, wobei zwei verschiedene Schichten gut unterschieden werden konnten: 1. eine zellarme Außen- und 2. eine zellreiche Innenlage. Zwischen letzterer und der Z. glomerulosa sind oft noch nicht differenzierte Zellen zu sehen. Dies entspricht wohl dem "subkapsulären Blastem" von BACHMANN (1939). Sichere Aussagen über die Potenzen dieser Schicht lassen sich auf Grund der eigenen Untersuchungen nicht machen.

Für die im eigenen Untersuchungsmaterial altersabhängige Kapselverdickung bestehen zwei Entstehungsmöglichkeiten:

1.) Die Bindegewebszunahme durch die Vermehrung der schon vorhandenen Bindegewebszellen, oder 2.) eine altersabhängige vermehrte Einbeziehung von Rindenzellen in das Kapselgewebe, vielleicht auf Grund einer nachlassenden ATCH-Produktion des Hypophysenvorderlappens, im Sinne einer regressiven Transformation nach TONUTTI (1942).

Letzteres erscheint jedoch ziemlich unwahrscheinlich, wenn man den Kurvenlauf der Kapselbreite betrachtet. Nämlich die Bindegewebszunahme erfolgt stetig und beginnt schon ab der 1. Altersklasse (4. Woche), einem Zeitpunkt, wo man mit regressiven Transformationen noch nicht rechnen kann. Ob es sich bei dem steilen Anstieg der Kapseldicke bei den weiblichen Tieren ab der 94. Woche um Folgen einer regressiven Transformation handelt, müßte durch weitere Untersuchungen abgeklärt werden. Die beobachteten vermehrten Degenerationen in der äußeren Rinde würden für eine regressiv Transformation sprechen. Eine signifikante Geschlechtsdifferenz konnte sonst morphologisch nicht festgestellt werden.

b. Z. glomerulosa:

Der Kurvenverlauf der Glomerulosadicke von der 4. bis 110. Woche zeigt bei beiden Geschlechtern eine abfallende Tendenz, wobei die Z. glomerulosa der männlichen Tiere stets breiter ist. In den ersten Lebenswochen ist eine Verschmälerung der Z. glomerulosa zu beobachten, was sich mit der Abnahme der Kernzahl und damit der Zellenzahl pro Flächeneinheit (DHOM et al. 1971) erklären läßt. Die Zellen der Z. glomerulosa sind normaler Weise cytoplasmarm, enthalten reichlich eosinophile Granula, die Kerne sind klein stark basophil und von unterschiedlicher Form. In höheren Altersklassen sind verhältnismäßig oft große, stark mit Lipoid angereicherte Zellen zu beobachten, die fast fasciculataähnlich aussehen. Hierbei kann es sich durchaus um Differenzierungen zu Fasciculatazellen handeln. Zeitweilig hat es den Anschein, als ob diese Zellen auch mehrere Kerne enthalten.

Die innere Kapsellage, die Z. glomerulosa und die äußere Z. fasciculata werden von TONUTTI (1941) als das "äußere Transformationsfeld" bezeichnet. In diesem Bereich wurden von vielen Autoren die meisten Mitosen der gesamten Rinde gezählt (ENGSTRÖM, 1936; MITCHELL, 1948; VAN DORP u. DEANE, 1950). Sogar konnten Tagesschwankungen in der Mitoseaktivität der Ratten NNR festgestellt werden (MARTHALER, 1956).

Die untersten Zellen der Z. glomerulosa scheinen eine eigene Zone zu bilden. In dieser Zone sind stark komprimierte Zellen zu erkennen, darum wurde diese Zone von MITCHELL (1948) als "Kompressionszone" bezeichnet. Im eigenen Untersuchungsmaterial konnte diese Zone bei beiden Geschlechtern bis zur 110. Woche beobachtet werden. Am stärksten ausgeprägt war diese "Kompressionszone" in der 44. Woche. Besonders bei den männlichen Tieren scheint sie sich mit einer lipophoben Zone zu decken, was auch stellenweise für die weiblichen Tiere zutrifft.

Schon JACKSON (1919) erkannte diese lipoidarmen Zellen, die im Fettschnitt eine helle Grenze zwischen der Z. fasciculata und Z. glomerulosa zeigen. ENGSTRÖM (1936) nannte diese lipophobe Schicht "Grenzschicht", VAN DORP u. DEANE (1949) "transitional zone) und SABATINI u. DE ROBERTIS (1961) "Intermedia". Außerdem können keine Mitosen in dieser unteren Schicht der Z. glomerulosa festgestellt werden (ENGSTRÖM, 1936; MITCHELL, 1948). ENGSTRÖM (1936) kann diese Zone schon ab der 1. Woche abgrenzen. DHOM, v. SEEBACH u. STEPHAN, (1971) haben diese lipophobe Zone allerdings nur bei den Weibchen ab der 3 - 4 Woche feststellen können. Im eigenen Untersuchungsmaterial schwindet die Z. glomerulosa im hohen Alter zu gunsten der Z. Fasciculata.

c. Z. fasciculata:

Bis zur 11. Woche, das ist etwa der Abschluß der Geschlechtsreife für beide Geschlechter (WENZEL, 1971), ist im eigenen Material beider Geschlechter sowohl ein großer Wachstumsschub der Z. fasciculata, als auch eine vermehrte Lipoidspeicherung zu beobachten. Letztere soll nach ENGSTRÖM (1936) und VAN DORP u. DEANE (1950) ab der 2. Woche verstärkt einsetzen. Die Zelldichte hat in dieser Zeit abgenommen, was als relatives Maß für die Vergrößerung der Fasciculatazellen angesehen werden kann (v. SEEBACH u. DHOM, 1969).

Ab der 11. bis zur 44. - 52. Woche ist im eigenen Material bei beiden Geschlechtern eine Verminderung der Fasciculatabreite zu bemerken. Die Z. fasciculata der weiblichen Tiere ist verglichen mit den gleichalten männlichen Tiere etwa 140 /u breiter, obwohl die Kerndichte pro Flächeneinheit geringer ist (ab 4. Woche) (vgl. v. SEEBACH u. DHOM 1969). Das bedeutet, daß die Zellen der Z. fasciculata bei den Weibchen größer sind und auch als Ursache für das größere NN-Gewicht Bedeutung erlangen (DHOM, v. SEEBACH u. STEPHAN, 1971).

Eine geschlechtsgebundene Hyperplasie kann ausgeschlossen werden, da die Proliferationsaktivität zu jedem Zeitpunkt und in jeder Zone gleich ist (PAPPRITZ, 1970; PAPPRITZ, TRIEB u. DHOM, 1971). Als Ursache der relativen Hypertrophie der Fasciculatazellen bei den weiblichen Tieren, wird die verkürzte Halbwertszeit des Corticosterons angesehen (GLENISTER u. YATES, 1961), die zu einer vermehrten Steroidproduktion führt und damit zu einer geschlechtsgebundene Hypertrophie der Fasciculatazellen.

Ein morphologischer Geschlechtsunterschied ist, wie eigene Untersuchungen ergeben haben, in der äußeren Z. fasciculata festzustellen. Er besteht darin, daß die Lipoidspeicherung bei den weiblichen Tieren hier feinstaubig und bei den männlichen Tieren großtropfig bzw. vakuolär ist. Zu gleichen Ergebnissen kamen DHOM, v. SEEBACH u. STEPHAN (1971).

Ab der 17. Woche ist jedoch auch bei den Männchen in den peripheren Fasciculatazellen eine feinstaubige Lipoidspeicherung zu sehen. Daher ist der Geschlechtsdimorphismus jetzt mehr in den inneren 2/3 der Z. fasciculata zu erkennen, wo die fein- bzw. großtropfige Lipoidspeicherung bestehen bleibt. In der 110. Woche ist der Geschlechtsunterschied stark verwischt, da sowohl Weibchen als auch Männchen großtropfige (im HE-Präp. Vakuolen) Lipoidspeicherung, teilweise über die gesamte Fasciculatabreite, zeigen.

Vermehrte Zelldegenerationen und Gewebsnekrosen im eigenen Material (s. Abb. 15) sind bei den weiblichen Tieren schon ab der 36. Woche zu erkennen. Bei den männlichen Tieren vereinzelt erst ab der 94. Woche.

Außerdem konnten, wie aus der Abb. 15 hervorgeht, altersabhängig starke angiologische Veränderungen festgestellt werden. Diese Prozesse sind nur auf die Nebennieren der weiblichen Tiere beschränkt. Dabei sind folgende Stadien der angiologischen Veränderungen abzugrenzen:

1. stark blutgefüllte Sinusoide, besonders in der Z. fasciculata.
2. Teleangiektasien (nur mit Endothel)
3. sehr große Teleangiektasien (Blutlakunen)
4. cystenartige Ektasien mit endothelialer Auskleidung und einer bindegewebigen Mantelbildung.
5. Hämorrhagien
6. Thrombosierte Gefäße
7. Lymphangiektasien oder sehr stark erweiterte sinusoidale Ektasien.

Diese tiefgreifenden Veränderungen beginnen beim weiblichen Tier mit der 2. Wachstumsphase der Z. fasciculata (36. - 44. Woche) und nehmen bei älter werdenden Tieren qualitativ und quantitativ zu. Auch die Z. fasciculata der männlichen Tiere wird breiter, jedoch ist sie zu diesem Zeitpunkt (36. - 44. Woche) noch etwa 140 μ schmäler als die der weiblichen Tiere. Man könnte auf Grund dieser Tatsachen eine "kritische" Fasciculatabreite im höheren Alter der Tiere vermuten. Unterstützt wird noch diese Hypothese dadurch, daß Hämorrhagien bei den männlichen Tieren erst ab der 94. Woche auftreten. In dieser Altersklasse hat die Z. fasciculata der männlichen Tiere die "kritische" Fasciculatabreite erreicht, die demnach etwa 500 μ betragen würde.

Wird diese Breite überschritten, könnte eine Mangeldurchblutung Gewebse Nekrosen mit Hämorrhagien und Gerinnungsercheinungen bzw. Thrombosierungen verursachen.

Corticale Blutungen können auch infektiös-toxisch bedingt sein, aber diese Genese kann jedoch unter den eigenen Versuchsbedingungen ausgeschlossen werden.

Ober die Entstehung der Teleangiektasien unterschiedlicher Größe könnte man folgende Vorstellungen entwickeln: Es steht fest, daß ihr erstes Auftreten in die Phase fällt, in der es vermehrt zu Zelldegenerationen in der Z. fasciculata kommt.

Die Sinusoide können sich nun, dem Blutdruck nachgebend, in die zellfreien Räume ausdehnen. Damit würde eine ähnliche Pathogenese vorliegen, wie sie für die sogenannte cavernöse Kapillarektasie in der Leber des Rindes festgestellt wurde (COHRS, 1970).

d. Z. reticularis:

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Z. reticularis histologisch erst ab der 2. Altersklasse (8. Woche) bei beiden Geschlechtern festgestellt.

Erweiterte Sinusoide, die gelbbraunen Pigmentablagerungen und die Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes sind charakteristisch für diese Zone.

In den ersten Lebenswochen ist bei beiden Geschlechtern eine Verbreiterung der Z. reticularis festzustellen. Nach der Pubertät der Ratten, (etwa 11. Woche bis zur 52. Woche), ist eine starke Verbreiterung der Z. reticularis nur noch bei den weiblichen Tieren zu beobachten.

Im hohen Alter (ab 44 ♀ und 72 ♂) kommt es, wie die eigenen Untersuchungen zeigen, bei beiden Geschlechtern zu einer Atrophie dieser Zone. Zahlreiche Degenerationserscheinungen, sowohl an der Grenze der Fasciculata, als auch zum Mark, Hämorrhagien mit Zerstörung des Parenchyms, insbesondere bei den weiblichen Tieren, und eine verstärkte Zunahme des Bindegewebes kennzeichnen die Altersveränderungen. Gelbbraune Pigmentablagerungen (Lipofuszin nach CROOKE u. GILMOUR, 1938) sind ab der Entstehung der Z. reticularis festzustellen. Im Alter scheinen diese Pigmentablagerungen zuzunehmen.

e. Mark:

Auf Grund der methodischen Schwierigkeiten ist eine repräsentative Bewertung der am Mark ermittelten Meßwerte nicht möglich.

E. ZUSAMMENFASSUNG:

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 132 SPF Albinoratten beiderlei Geschlechts, im Alter von 4 - 110 Wochen, die Nebennieren auf altersabhängige Veränderungen morphometrisch und histologisch an Stufenserien untersucht. Von sämtlichen Tieren wurden die Körper- und Nebennierengewichte bestimmt. Es wurden in 3 verschiedenen Ebenen alle Rindenzonen und das Mark beider Nebennieren gemessen. Sowohl die Körper- und NN-Gewichte, als auch das Wachstum der einzelnen NNR-Schichten wurden graphisch dargestellt.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Die mittleren Körpergewichte der männlichen Tiere nehmen bis zur 72. Woche (640 g) fortlaufend zu und werden danach bis zum Versuchsende in der 110. Woche wieder leichter (560 g). Bei den weiblichen Tieren ist eine ständige Gewichtszunahme bis zur 94. Woche (330 g) zu verzeichnen. Danach erfolgt ein geringgradiger Gewichtsverlust (320 g).
2. Die Kurven der mittleren NN-Gewichte zeigen ab der 8. Woche, daß die NN der weiblichen Tiere stets schwerer sind. Sie erreichen in der 110. Woche ein Maximum von etwa 110 mg, die mittleren NN-Gewichte der männlichen Tiere zeigen ab der 17. Woche (60 mg) einen fast gleich bleibenden Kurvenverlauf.
3. Die altersabhängigen Verlaufskurven des Körper- und Nebennierengewichtes weisen ähnliche Kurvenformen auf, wobei bei den weiblichen Tieren trotz geringeren Körpergewichtes die Nebennierengewichte höher liegen als bei den männlichen gleichen Alters.
4. Morphometrische Untersuchungen an der Rinde und am Mark, sowie histologische Befunde der Rinde ergaben:

a. Kapsel:

Die Morphometrie der Kapsel ergibt für die männliche Tiere eine kontinuierliche Zunahme der Kapseldicke im Untersuchungszeitraum. Zwischen der 72. und 110. Woche ist die Zunahme gering.

Bei den weiblichen Tieren erreicht die Kurve der Kapseldicke in der 52. Woche ein Maximum, fällt in der 94. Woche stark ab und liegt in der 110. Woche über dem Wert der männlichen Tiere. Es besteht eine signifikante Wechselwirkung zwischen Alter und Geschlecht.

b. Z. glomerulosa:

Die Morphometrie der Glomerulosabreite ergibt für beide Geschlechter einen abfallenden Kurvenverlauf, dabei ist die Z. glomerulosa der männlichen Tiere stets breiter, als die der weiblichen. Bis zum Abschluß der Pubertät (11. Woche) zeigt sich sowohl bei den Weibchen, als auch bei den Männchen eine Verschmälerung der Z. glomerulosa, mit darauf folgendem Maximum in der 29. Woche. Danach folgt bis zum Versuchsende eine fortlaufende Verschmälerung zu Gunsten der Z. fasciculata, wie die Histologie bestätigte. Die "Kompressionszone" konnte bei beiden Geschlechtern bis zur 110. Woche beobachtet werden. Insbesondere bei den männlichen Tieren, scheint sich diese Zone mit einer lipophoben Zone zu decken. Ab der 72. Woche treten vermehrt kollagene Fasern in der Z. glomerulosa auf.

c. Z. fasciculata:

Die Morphometrie der Z. fasciculata ergibt ab der 17. - 94. Woche annähernd parallelverlaufende Wachstumskurven, wobei die Z. fasciculata der weiblichen Tiere ab der 8. Woche stets breiter ist. Die Z. fasciculata zeigt einen ersten Wachstumsschub bis zum Pubertätsabschluß (11. Woche), danach eine Atrophie bis zur 44. (♀) bzw. 52. (♂) Woche. Darauf erfolgt ein zweiter Wachstumsschub bis ins hohe Alter. Nach der 94. Woche zeigt sich bei den männlichen Tieren nochmals eine Verschmälerung.

Im zweiten Wachstumsschub der weiblichen Tiere treten vermehrt Zelldegenerationen und hämorrhagische Gewebsnekrosen auf. Teleangiektasien, zahlreiche Hämorrhagien, mit einem

Endothel ausgekleidete Blutlakunen ohne und mit Bindegewebsmantel und Lympangiectasien (?) kennzeichnen die starken Altersveränderungen. Bei den Männchen zeigen sich lediglich geringgradige Hämorrhagien am Ende des zweiten Wachstumschubes. Eine kritische Fasciculatabreite wird vermutet, ab der degenerative Prozesse gehäuft auftreten. Es ist anzunehmen, daß diese Prozesse Wegbereiter für die Teleangiectasien sind. In der Z. fasciculata zeigt sich ein Geschlechtsdimorphismus folgender Form:

Die Z. fasciculata der weiblichen Tiere zeigt bis zur 94. Woche ausschließlich eine feinstaubige Lipoideinlagerung, während bei den männlichen Tieren bis zur 17. Woche nur mittel- bis großtropfige Lipoideinlagerungen zu sehen sind. Ab der 17. Woche sind bei den männlichen Tieren beide Formen zu beobachten. In der 110. Woche kann man einen Geschlechtsdimorphismus, bezogen auf die unterschiedlichen Lipoideinlagerungen nicht mehr erkennen, da sowohl die weiblichen Tiere, als auch die männlichen, großtropfige bzw. vakuoläre (im HE-Präp.) Lipoidspeicherungen, teilweise über die gesamte Fasciculatabreite, zeigen.

d. Z. reticularis:

Die Z. reticularis läßt sich ab der 2. untersuchten Altersklasse (8. Woche) abgrenzen. Das Dickenwachstum der Z. reticularis findet hauptsächlich bis zur 17. Woche statt, erreicht ein Maximum in der 36. Woche (♂) bzw. 52. Woche (♀). Danach erfolgt bei beiden Geschlechtern eine Atrophie dieser Zone. Bei den Weibchen sind auch in dieser Zone altersabhängige angiologische Veränderungen festzustellen, jedoch nicht so zahlreich wie in der Z. fasciculata. Die extra- und intrazellulären, gelbbraunen Pigmentablagerungen sind vermehrt bei älteren Tieren anzutreffen. Dies ist insbesondere bei den weiblichen Tieren der Fall. Besonders viel Pigmentablagerungen sind an der Fasciculata-Reticularis-Grenze festzustellen. Die kollagenen Bindegewebsanteile dieser Zone haben ab der 72. Woche stark zugenommen.

Summary:

In the present study the adrenals of 132 SPF albino rats of both sexes (4 - 110 weeks old) were examined for age-dependent changes. For this purpose morphometrical and histological evaluations of serial sections from different levels were carried out. The body and adrenal weights were determined in all animals. All cortical zones and the medullae of both adrenals were measured at three different levels; the method used, however, was such that no representative values could be obtained for the medullae. The body and adrenal weights as well as the growth of the individual layers of the adrenal cortex were represented in graphs.

The following results were obtained:

1. The mean body weights of the male animals increased continuously up to week 72 (640 g) and then decreased again towards the end of the study period (560 g). The female animals showed a constant weight increase up to week 94 (330 g). Subsequently, a slight weight reduction was observed (320 g).
2. The curves of the mean adrenal weights show that after week 8 the adrenals of the females were consistently heavier. A maximum weight of 110 mg was reached in week 110. The curves of the mean adrenal weights of the males show an almost unchanging course after week 17 (60 mg).
3. The graphs representing the age-dependent changes of body and adrenal weights showed similar courses; in spite of their lower body weights the females showed higher adrenal weights than the males of the same age.
4. The following results were obtained from morphometrical investigations of cortex and medulla as well as from histological findings of the cortex:

a) Capsule:

For the male animals, the morphometry of the capsule revealed a continuous increase in thickness throughout the study period. A slight increase was observed between weeks 72 and 110. In the females, the increase in thickness reached a maximum in week 52 and decreased considerably in week 94; in week 110 the values of the females lay above the corresponding values of the males. From these data, a significant correlation of age and sex could be concluded.

b) Zona glomerulosa:

Morphometry showed a descending curve for the width of the glomerulosa in both sexes, the zona glomerulosa of the males being consistently wider than that of the females. Until the end of puberty (week 11) the zona glomerulosa became continuously narrower in both male and female animals; thereafter a thickening of this zone was to be observed, reaching a maximum in week 29. Histological investigations confirmed that this increase was followed by a constant reduction in width to the favour of the zona fasciculata so that a zone of "compression" could be observed in both sexes up to week 110. This zone seemed to correspond to a lipophone zone, particularly in the male animals. After week 72 collagenous fibres occurred increasingly in the zona glomerulosa.

c) Zona fasciculata:

Morphometry of the zona fasciculata showed from weeks 17 - 94 almost parallel growth curves, the zona fasciculata of the females being consistently broader as from week 8.

The first period of rapid growth of the zona fasciculata lasted until the end of puberty (week 11), and was followed by a period of atrophy which continued until week 44 in the females and week 52 in the males. A second period of growth then commenced and continued until old age. In the male the zona fasciculata became narrower again after week 94.

In the females the second period of growth was frequently accompanied by the degeneration of cells and haemorrhagic necrosis of tissue. Teleangiectasia, frequent haemorrhages, blood lacunas with an endothelium and with or without connective tissue covering, and lymphangiectasis (?) were the most pronounced changes characteristic of old age. Only minor haemorrhages occurred in the males at the end of the second period of growth. It is assumed that there is a critical width for the zona fasciculata, which, when exceeded, is frequently associated with degeneration. These degenerative processes presumably precede teleangiectasia. The following sexual dimorphism was observed in the zona fasciculata:

In the females the zona fasciculata had only fine dust-like lipid deposits up to week 94, whereas up to week 17 the males showed only medium to large drop-like lipid deposits, and thereafter both types of deposits. In week 110 sexual dimorphism could no longer be ascertained from the lipid deposits, since by this time both males and females had large drop-like or vacuolar (in HE) lipid deposits in the zona fasciculata, in places covering the whole width of the zone.

d) Zona reticularis:

It was possible to define the zona reticularis as from the second age category (week 8) examined. The main increase in thickness of the zone occurred up to week 17, and reached a maximum in weeks 36 (o) and 52 (q), whereafter this zone

underwent atrophy in both sexes. Age-dependent angiologic changes were observed in this zone in the females, but these were not as pronounced as those observed in the zona fasciculata. Extracellular and intracellular yellowish-brown pigment deposits occurred more frequently in older animals, especially in the females. Pigment deposits were particularly high on the border of the zona reticularis with the zona fasciculata. From week 72 the collagenous connecting tissue in this zone increased considerably.

F. LITERATURVERZEICHNIS

ADDISON, T.: zitiert nach BACHMANN 1954)

On the constitutional and local effects of disease of
the supra-renal capsules.

London 1855

ALDRICH, T.B.:

A preliminary report on the active principle of the
suprarenal gland.

Amer.J.Physiol. 5, 457 (1901)

ARNOLD, J.:

Ein Beitrag zu der feineren Struktur und dem Chemismus
der Nebennieren.

Virchows Arch. 35, 64 - 107 (1866)

BACA, Z.V. and CHIODI, H.:

Development changes in the size and ascorbic acid content
of the adrenals of the white rats.

Endocrinology 76, 1208 - 1212 (1965)

BACHMANN, R.:

Die Nebenniere. Handbuch der mikroskopischen Anatomie
von MÜLLENDORF und BARGMANN, VI/5.

Heidelberg: Springer 1954

Zur Frage der Z. germinativa der Nebennierenrinde.

Klin.Wschr. 1, 783 - 784 (1939)

BAKER, D.D. and BAILLIF, R.N.:

The rôle of the capsule in suprarenal regeneration

Anat.Rec. 70, Suppl. 3, 5-6, 87 (1938)

The rôle of capsule in suprarenal regeneration studied
with aid of colchicin.

Proc.Soc.Exper.Biol.a.Med. 40, 117 - 121 (1939)

BALFOUR, F.M.: zitiert nach BACHMANN (1954)

A monograph on the development of elasmobranch fishes.

Published 1878.

BENNETT, H.S. and KILHAM, L.:

The blood vessels of the adrenal gland of the adult cat.
Anat.Rec. 77, 447 - 471 (1940)

BERGMANN, G.H.B.: zitiert nach BACHMANN (1954)

De glandulis suprarenalibus.
Gottingae 1839

BERTHOLD, A.P.: zitiert nach BACHMANN (1954)

Arch.f.Anat. 1849, 42

BLUMENFELD, CH.M.:

The effects of ovariectomy on the adrenal glands of the
albino rat.
Endocrinology 24, 723 - 738 (1939)

BOOZ, K.H.:

Neuartige Befunde am Gefäß-System der Rattennebenniere.
Arch. für Kreislaufforschung Bd. 38 Heft 3-4 (1962)

DE BORDEU, T.: zitiert nach BACHMANN (1954)

Recherches anatomiques sur la position des glandes
et sur leurs actions.
Paris 1751

BROWN-SÉQUARD

Recherches experimentales sur la physiologie et la
pathology des capsules surrénales.
C.r.Acad.Sci. 43, 22, 422 - 425, 542 (1856)

COHRS, P.: zitiert aus NIEBERLE und COHRS (1970)

COHRS, P.; JAFFÉ, R. und MEESEN, H.:

Pathologie der Laboratoriumstiere.
Bd. 1 Springer 1958

CROOKE, A.C. and GILMOUR, J.R.:

A description of the effect of hypophysectomie on the growing rat, with the resulting histological changes in the adrenal and thyroid glands and the testicles.
J. of Path. 47, 525 - 544 (1938)

CUSHING, H.:

Bull. Hopkins Hosp. 50, 137 (1932)

DHOM, G.; v. SEEBACH, H.B.; STEPHAN, G.:

Der Geschlechtsdimorphismus der Nebennierenrinde der Ratte.
Z. Zellforsch. 116, 119 - 135 (1971)

DONALDSON, K.H.:

The rat. References, tables and data. Memoirs of the wistar Inst. No. 6.
Philadelphia (1915) 2. Aufl. (1924)

VAN DORP, W.V. and DEANE, H.W.:

A morphological and cytochemical study of the post-natal development of the rat's adrenal cortex.
Anat.Rec. 107, 265 - 281 (1950)

ELLIOT, T.R. and TUCKETT, J.L.:

The cortex and medulla in the suprarenal glands.
J. of Physiol. 34, 332 - 369 (1906)

ENGSTRÖM, H.:

Studien über die postnatale Entwicklung der Nebennierenrinde der weißen Ratte.
Anat. Anz. 83, 1 - 19 (1936)

EVERITT, A.V.:

The senescent loss of body weight in male rats.
J. Geront. 12, 382 - 386 (1957)

FLINT, J.M.:

The blood-vessels, angiogenesis, organogenesis,
reticulum and histology, of the adrenal.

Bull. Hopk. Hosp. Rep. 9, 154 - 229

GERSH, J. and GROLLMANN, A.:

The vascular pattern of the adrenal gland of the
mouse and rat and its physiological response to
changes in glandular activity.

Contr. Embryol. Carneg. Inst. 29, 111 (1941)

GLENISTER, D.W. and YATES, F.E.:

Sex difference in the rate of disappearance of
Corticosterone-4-C¹⁴ from plasma of intact rats:
Further evidence of the influence of hepatic 4-
steroid-hydrogenase activity on adrenal function.
Endocrinology 68, 747 - 758 (1961)

GOTTSCHAU, M.: zitiert nach BACHMANN (1954)

Struktur und embryonale Entwicklung der Nebennieren
bei Säugethieren.

Arch.anat. u. Physiol. Anat.Abt. (1883) 412 - 458

HARRISON, R.G.:

A comparative study of the vascularisation of the
adrenal gland in the rabbit, rat and cat.

J.Anat.(Lond.) 85, 12 (1951)

HATAI, S.:

On the weights of the abdominal and the thoracic
viscera, the sex glands and the eyeballs of the
albino rat according to body weight.

Amer.J.Anat. 15, 87 - 119 (1913)

HEINECKE, H.: zitiert nach WENZEL, S. (1971)

HOERR, N.L.:

The cells of the suprarenal cortex in the guinea pig.
Their reaction to injury and their replacement.
Am.J.Anat., 48, 139 - 198 (1931)

HOFMANN, LI, SCHWYZER, : zitiert nach LABHART (1971)

HUNT, T.E. and HUNT, E.A.:

The proliferative activity of the adrenal cortex using a
radioautographic technic with thymidine-H³
Anat.Rec. 149, 487 - 496 (1964)

JACKSON, C.M.:

The postnatal development of the suprarenal gland
and the effects of inanition upon its growth and
structure in the albino rat.
Amer.J.Anat. 25, 220 - 289 (1919)

JAYNE, E.P.:

Histochemical and degenerative changes in the
adrenal cortex of the rat with age.
J. of geront. 12, Nr. 1 (1-8) (1957)

KENDALL: zitiert nach LIEBEGOTT, G. aus COHRS, JAFFE
und MEESSEN (1958)

KITAY, J.J.:

Sex differences in adrenal cortical secretion in
the rat.
Endocrinology 68, 818 - 824 (1961)

KÜLLIKER, A.: zitiert nach BACHMANN (1954)

LABHART, A.:

Die Nebennierenrinde aus: Klinik der inneren Sekretion.
2. Aufl. Springer 1971

LEVER, J.D. :

Observations on adrenal blood-vessels in the rat.

J.Anat. (Lond.) 86, 459 - 467 (1952)

LIEBEGOTT, G.:

Nebennieren. In COHRS, JAFFÉ und MEESEN (1958)

LI, and SAYERS,: zitiert nach LABHART (1971)

LUX, L.; HIGGINS, G.M. und MANN, F.C.:

Functional homeografts of the rat adrenal gland grown
in vitro.

Anat.Rec. 70, 29 - 43 (1937)

MARTHALER, T.M.: zitiert nach STORMER (1972)

Tag- und Nachtschwankungen der mitotischen Aktivität
in der Nebennierenrinde der unbehandelten und Colchicin-
behandelten weißen Ratte.

Herburg, Zürich: Buchdruckerei.

Marthaler & Co. (1956)

MITCHELL, R.M.:

Histological changes and mitotic activity in the rat
adrenal during postnatal development.

Anat.Rec. 101, 161 - 185 (1948)

MÜLLENDORFF, W. und BARGMANN, W.:

Handbuch der mikroskopischen Anatomie

Heidelberg: Springer (1954)

NAGEL: zitiert nach BACHMANN (1954)

Über die Structur der Nebennieren.

Müllers Arch.Anat., Physiol. u. wiss. Med. 1836, 365 - 383

NIEBERLE und COHRS, P.:

Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der
Haustiere.

G. Fischer-Verlag (1970)

NUSSDORFER, G.G.:

The fine structure of the newborn rat adrenal cortex.
Z. Zellforsch. 103, 382 - 397, 398 - 409 (1970)

PAPPRITZ, G.; TRIEB, G. und DHOM, G.:

Autoradiographische Untersuchungen zum Wachstum der
Nebennierenrinde der Ratte.

Z. Zellforsch. 126, 421 - 430 (1972)

PAPPRITZ, G.:

Autoradiographische Untersuchungen zur Entwicklung
der Nebennierenrinde der Ratte.

Symp.Dtsch.Ges.Endocrin. 16, (1970)

PAULY, J.E.:

Morphological observations on the adrenal cortex
of the laboratory rat.

Endocrinology 60, 247 - 264 (1957)

PROPST, A. und MÖLLER, O.:

Die Zonen der Nebennierenrinde der Ratte (Elek-
tronenmikroskopische Untersuchung)

Z. Zellforsch. 75, 404 - 421 (1966)

REICHSTEIN, T.: zitiert nach LIEBEGOTT, G. in COHRS,
JAFJE u. MEESEN 1. Bd. (1958)

REMAK, R.: zitiert nach BACHMANN (1954)

SABATINI, D.D. and DE ROBERTIS, E.D.:

Ultrastructural zonation of adrenocortex in the rat.
J. biophys.biochem. Cytol. 9, 105 - 119 (1961)

SCHNEPPENHEIM, P. und HUHN, A.:

Die Nebenniere im Sauerstoffmangel.

Beitr. path.Anat. 115, 119 (1955)

SCHMIDT: zitiert nach BACHMANN (1954)

Dissertatio de glandulis suprarenalibus

Traj. ad Viadicum (1784)

v. SEEBACH, H.B. u. DHOM, G.:

Die postnatale Entwicklung der Nebenniere bei der Ratte.

53. Tagung d. Dtsch. Gesellschaft für Pathologie, Mainz (1969)

SELYE, H.:

Einführung in die Lehre vom Adaptationssyndrom.

G. Thieme Verlag Stuttgart (1953)

STÜCKER, E.; KABUS, K. und DHOM, G.:

Autoradiographische Studien über die DNS-Synthese in der Nebennierenrinde von Ratten.

Z. Zellforsch. 65, 206 - 210 (1965)

STORMER, I.:

Quantitative Untersuchungen zum Wachstum der Nebennierenrinden der Ratte von der Geburt bis zur Geschlechtsreife.

Inaug.Diss. Saarbrücken (1972)

TAKAMINE, J.:

The isolation of the action principle of the suprarenal gland.

J.Physiol. (Lond.) 27, 29 (1901)

TOBIN, CH.E. and WHITEHEAD, R.:

Age and sex variations in the fat of the adrenal
cortex of the white rat.

J. of Anat. 76, 342 - 346 (1942)

TODD, R.B. and BOWMANN, W.:

The physiological anatomy and physiology of man.
Bd. II. Nebenniere S. 517, 610. London 1856

IONUTTI, E.:

Hormonal gesteuerte Transformationsfelder der Neben-
nierenrinde?

Z. mikrosk.anat.Forsch. 50, 495 - 501 (1941)

Die Umbauvorgänge in den Transformationsfeldern der
Nebennierenrinde als Grundlage der Beurteilung der
Nebennierenrindenarbeit.

Z. mikrosk.anat.Forsch. 52, 32 - 86 (1942)

Zur Histophysiologie der Nebennierenrinde: Bau und
Histochemie bei der Atrophie des Organs nach Hypo-
physektomie.

Z. mikrosk.anat.Forsch. 51, 346 - 392 (1942)

VULPIAN, M.:

Note sur quelques réactions propres à la substance
des capsules surrénales.

C.r.Acad.Sci. 43, 663 - 665 (1856)

WENZEL, S.:

Lebensphasen und damit zusammenhängende Daten für
10 Versuchstierarten.

Inaug.Diss. Hannover (1971)

WIDDOWSON, E.M. und KENNEDY, G.C.:

Rate of growth, mature weight and life-span.

Proc.Roy.Soc.Lond.Ser. B, 156, 96 - 108 (1962)

WINTERSTEINER: zitiert nach LIEBEGOTT aus COHRS, JAFFE,
MEESSEN (1958)

YEAKE, E.H.:

Changes with age in the adrenal gland of Wistar albino
and gray Norway rats.

Amer.Soc.Zool. Boston.Anat.Rec. 96, 525 (1946)

YOFFEY, J.M. and BAXTER, J.S.:

Histochemical changes in the suprarenal gland of
the adult male rat.

J. of Anat. 83, 89 - 98 (1949)

ZWEMER, R.L.; WOTTON, R.M.; NORKUS, M.G.:

A study of corticoadrenal cells.

Anat.Rec. 72, 249 - 263 (1938)

LEBENS LAUF

Am 21. 9. 1943 wurde ich als Sohn des Filmhistorikers Eduard Andres und dessen Ehefrau Ellen Andres, geb. Ehlers, in Jannowitz, Kr. Hirschberg, geboren.

In Berlin besuchte ich die 2. Grundschule von Wilmersdorf und das Heinrich-von-Kleist-Gymnasium, an dem ich 1964 mein Abitur ablegte.

An der Freien Universität Berlin studierte ich Veterinärmedizin und erhielt 1971 die tierärztliche Approbation.

Seit dem WS 1971 studiere ich Humanmedizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und bin jetzt im 4. klinischen Semester.

Die vorliegende Arbeit wurde im Januar 1974 begonnen.

Herrn Prof. von Sandersleben danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern der Fa. C.H. Boehringer Sohn/Ingelheim, insbesondere Herrn Dr. Stötzer für die Bereitstellung des Materials und eines Arbeitsplatzes, Herrn Dr. Knappen vom Arbeitsbereich Biometrie für Pharmakologie und Toxikologie und den Herren Dr. Köllmer, Dr. Tilov und Dr. Weiße für die stets freundliche Beratung.

Für die technische Hilfe von FrI. Pietzonka und FrI. Fukui und die Ausführung der Schreibarbeiten von FrI. Wittelings möchte ich ebenfalls herzlichen Dank sagen.

